

**New carboxamide compounds having MCH-antagonistic activity,
pharmaceutical preparations comprising these compounds and process
for their manufacture**

The present invention relates to new carboxamide compounds, processes for preparing them and the physiologically acceptable salts thereof as well as their use as MCH antagonists and their use in preparing a pharmaceutical preparation which is suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or causally connected with MCH in some other way. The invention further relates to such medicaments, and a process for preparing them.

Background to the Invention

The intake of food and its conversion in the body is an essential part of life for all living creatures. Therefore, deviations in the intake and conversion of food generally lead to problems and also illness. The changes in the lifestyle and nutrition of humans, particularly in industrialised countries, have promoted obesity in recent decades. In affected people, obesity leads directly to restricted mobility and a reduction in the quality of life. There is the additional factor that obesity often leads to other diseases such as, for example, diabetes, dyslipidaemia, high blood pressure, arteriosclerosis and coronary heart disease. Moreover, high body weight alone puts an increased strain on the support and mobility apparatus, which can lead to chronic pain and diseases such as arthritis or osteoarthritis. Thus, obesity is a serious health problem for society.

The term obesity means an excess of adipose tissue. In this connection, obesity is fundamentally to be seen as the increased level of fatness which

leads to a health risk. In the last analysis it is not precisely possible to draw a distinction between normal individuals and those suffering from obesity, but the health risk accompanying obesity is presumed to rise continuously as the level of fatness increases. For simplicity's sake, in the present invention, individuals with a Body Mass Index (BMI), which is defined as the body weight measured in kilograms divided by the height (in metres) squared, above a value of 25 and more particularly above 30 are preferably regarded as suffering from obesity.

Apart from physical activity and a change in nutrition, there is currently no convincing treatment option for effectively reducing body weight. However, as obesity is a major risk factor in the development of serious and even life-threatening diseases, it is all the more important to have access to pharmaceutical active substances for the prevention and/or treatment of obesity. One approach which has been proposed very recently is the therapeutic use of MCH antagonists (cf. *inter alia* WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-concentrating hormone (MCH) is a cyclic neuropeptide consisting of 19 amino acids. It is synthesised predominantly in the hypothalamus in mammals and from there travels to other parts of the brain by the projections of hypothalamic neurones. Its biological activity is mediated in humans through two different glycoprotein-coupled receptors (GPCRs) from the family of rhodopsin-related GPCRs, namely the MCH receptors 1 and 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Investigations into the function of MCH in animal models have provided good indications for a role of the peptide in regulating the energy balance, i.e. changing metabolic activity and food intake [1,2]. For example, after intraventricular administration of MCH in rats, food intake was increased compared with control animals. Additionally, transgenic rats which produce more MCH than control animals, when given a high-fat diet, responded by

gaining significantly more weight than animals without an experimentally altered MCH level. It was also found that there is a positive correlation between phases of increased desire for food and the quantity of MCH mRNA in the hypothalamus of rats. However, experiments with MCH knock-out mice are particularly important in showing the function of MCH. Loss of the neuropeptide results in lean animals with a reduced fat mass, which take in significantly less food than control animals.

The anorectic effects of MCH are mediated in rodents through the $G_{\alpha s}$ -coupled MCH-1R [3-6]. Unlike primates, ferrets and dogs, no second receptor has hitherto been found in rodents. After losing the MCH-1R, knock-out mice have a lower fat mass, an increased energy conversion and, when fed on a high fat diet, do not put on weight, compared with control animals. Another indication of the importance of the MCH-MCH-1R system in regulating the energy balance results from experiments with a receptor antagonist (SNAP-7941) [3]. In long term trials the animals treated with the antagonist lose significant amounts of weight.

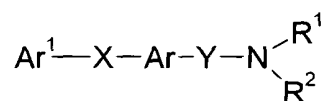
In addition to its anorectic effect, the MCH-1R antagonist SNAP-7941 also achieves additional anxiolytic and antidepressant effects in behavioural experiments on rats [3]. Thus, there are clear indications that the MCH-MCH-1R system is involved not only in regulating the energy balance but also in affectivity.

Literature:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.

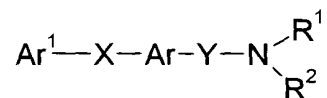
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In the patent literature certain amine compounds are proposed as MCH antagonists. Thus, WO 01/21577 (Takeda) describes compounds of formula

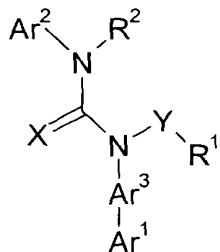


wherein Ar¹ denotes a cyclic group, X denotes a spacer, Y denotes a bond or a spacer, Ar denotes an aromatic ring which may be fused with a non-aromatic ring, R¹ and R² independently of one another denote H or a hydrocarbon group, while R¹ and R² together with the adjacent N atom may form an N-containing hetero ring and R² with Ar may also form a spirocyclic ring, R together with the adjacent N-atom and Y may form an N-containing hetero ring, as MCH antagonists for the treatment of obesity.

Moreover WO 01/82925 (Takeda) also describes compounds of formula

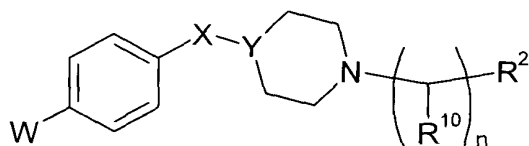


wherein Ar¹ denotes a cyclic group, X and Y represent spacer groups, Ar denotes an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring, R¹ and R² independently of one another represent H or a hydrocarbon group, while R¹ and R² together with the adjacent N atom may form an N-containing heterocyclic ring and R² together with the adjacent N atom and Y may form an N-containing hetero ring, as MCH antagonists for the treatment of obesity.



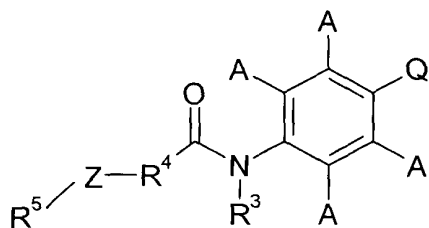
wherein Ar¹, Ar², Ar³ denote *inter alia* aryl or heteroaryl, X O, S or N-CN, Y denotes a single bond or C₁₋₄-alkylene and R¹ and R² are as herein defined.

Also a MCH-antagonistic activity is described in WO 02/051809 (Schering Corp.) in connection with piperidine derivatives of formula



wherein W denotes a specifically defined aminocarbonyl or carbonylamino group, X denotes -CHR⁸, -CO, -C(=NOR⁹) or -CR⁸=, Y CH, C(OH), C(C₁₋₄-alkoxy) or in the case of a C double bond, R² denotes a substituted aryl or heteroaryl group, R¹⁰ denotes H, C₁₋₆-alkyl or aryl and the other groups are as herein defined.

Carboxamides as antagonists of the human 11CBy receptors are proposed in WO 02/10146 (Smithkline Beecham). The compounds are examples of the general structural formula

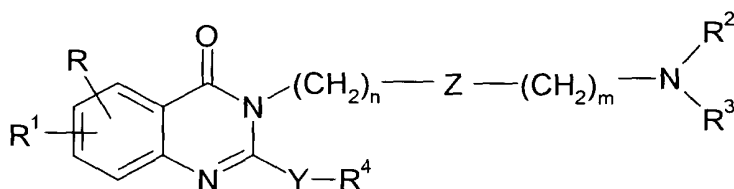


wherein A denotes H, alkyl, alkoxy, alkenyl, acyl, halogen, OH, CN or CF₃, R³ denotes H, methyl or ethyl, R⁴ denotes an optionally substituted aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, Z denotes O, S, NH, CH₂ or a single bond, R⁵ denotes an optionally substituted aromatic, saturated or unsaturated

wherein A denotes H, alkyl, alkoxy, alkenyl, acyl, halogen, OH, CN or CF₃, R³ denotes H, methyl or ethyl, R⁴ denotes an optionally substituted aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, Z denotes O, S, NH, CH₂ or a single bond, R⁵ denotes an optionally substituted aromatic, saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, Q denotes the group -X-Y-NR¹(R²), while according to different configurations X may denote O, S or N, Y may denote an alkylene or a cycloalkylene group which may also be substituted, and R¹ and R² may represent alkyl or phenyl-alkyl, while R¹ and R², R¹ and Y or R¹ and X may also be connected to one another to form a cyclic system, as described.

Other compounds with MCH-antagonistic properties are proposed in the published applications WO 02/06245, WO 02/04433, WO 01/87834, WO 01/21169 and JP 2001/226269.

Quinazolinone compounds of general formula



are described in WO 01/23365 (Merck), wherein Z denotes a bond or phenylene, and in WO 01/23364 (Merck), wherein Z denotes cyclohexylene. Moreover Y represents a bond or C₂₋₄-alkenyl and R⁴ denotes aryl, cycloalkyl, phenylalkyl or a heterocyclic system. These compounds are described as GPIbIX inhibitors, particularly as inhibitors of this receptor with the von Willebrand factor (vWF) ligand.

Aromatic compounds which may contain an amide bridge and an amine group are also proposed in the literature for other indications. Thus, compounds of general formula Ar-A-E, wherein Ar denotes an optionally substituted aromatic

wherein R_a may denote one of a number of more closely defined amino groups or optionally also an R₄-SO₂-NR₅ or an R₄-SO₂ group having the meanings given for R₄ and R₅, A denotes a phenylene-C₁₋₃-alkylene group, an n-C₂₋₆-alkylene group or a C₅₋₇-cycloalkylene-C₁₋₃-alkylene group which may

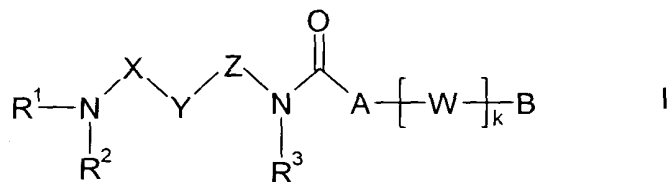
be substituted as specified, Het denotes an optionally substituted benzimidazole, indole, tetrahydroquinolinone or quinazolinone group, Ar denotes an optionally substituted phenylene, naphthylene, thienylene, thiazolylene, pyridinylene, pyrimidinylene, pyrazinylene or pyridazinylene group and E denotes a cyano or $R_b\text{NH-C(=NH)}$ group, wherein R_b denotes H, OH, C_{1-3} -alkyl or a group which can be cleaved in vivo. These compounds are proposed as thrombin-inhibiting and thrombin-time prolonging active substances.

Aim of the invention

The aim of the present invention is to provide new carboxamide compounds, particularly those which are effective as MCH antagonists. The present invention further sets out to provide new pharmaceutical compositions which are suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or otherwise causally connected to MCH. In particular, the aim of this invention is to provide pharmaceutical compositions for the treatment of metabolic disorders such as obesity and/or diabetes as well as diseases and/or disorders which are associated with obesity and diabetes. Other objectives of the present invention are concerned with demonstrating advantageous uses of the compounds according to the invention. The invention also sets out to provide a process for preparing the carboxamide compounds according to the invention. Other aims of the present invention will be immediately apparent to the skilled man from the foregoing remarks and those that follow.

Subject matter of the invention

A first object of the present invention comprises carboxamide compounds of general formula I



wherein

R^1, R^2 independently of one another denote H, a C_{1-8} -alkyl or C_{3-7} -cycloalkyl group optionally substituted by the group R^{11} or a phenyl group optionally mono- or polysubstituted by the group R^{12} and/or monosubstituted by nitro, or

R^1 and R^2 form a C_{2-8} -alkylene bridge wherein

- one or two $-CH_2$ groups may be replaced independently of one another by $-CH=N$ or $-CH=CH-$ and/or
- one or two $-CH_2$ groups may be replaced independently of one another by $-O$, $-S$, $-CO$, $-C(=CH_2)$ or $-NR^{13}$ - so that heteroatoms are not directly connected to one another,

while in the alkylene bridge defined above one or more H atoms may be replaced by R^{14} , and/ or

the alkylene bridge defined above may be substituted by one or two identical or different carbo- or heterocyclic groups Cy in such a way that the bond between the alkylene bridge and the group Cy is formed

- via a single or double bond,
- via a common C atom forming a spirocyclic ring system,
- via two common, adjacent C and/or N atoms forming a fused bicyclic ring system or

- via three or more C and/or N atoms forming a bridged ring system,

R^3 denotes H, C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy- C_{2-6} -alkyl, amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl,

X denotes a single bond or a C_{1-8} -alkylene bridge wherein

- one or two $-CH_2$ groups may be replaced independently of one another by $-CH=CH$ or $-C\equiv C-$ and/or
- one or two $-CH_2$ groups may be replaced independently of one another by $-O$, $-S$, $-(SO)$, $-(SO_2)$, $-CO$ or $-NR^4$ - in such a way that in each case two O, S or N atoms or one O atom and an S atom are not directly connected with one another,

while one or two C atoms independently of one another may be substituted by a hydroxy, ω -hydroxy- C_{1-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{1-3} -alkyl and/or C_{1-3} -alkoxy group and/or in each case with one or two identical or different C_{1-6} -alkyl groups, and/or

the alkylene bridge may be connected to R^1 so as to include the N atom connected to R^1 and X, forming a heterocyclic group,

Z denotes a C_{1-4} -alkylene bridge, wherein two adjacent C atoms with an additional C_{1-4} -alkylene bridge may be connected to one another, while in group Z a $-CH_2$ group may be replaced by $-O$ or $-NR^5$ -,

and one or two C atoms of the alkylene bridge may be substituted independently of one another with a hydroxy, ω -hydroxy- C_{1-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy group, amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl and/or with

one or two identical or different C₁₋₆-alkyl groups, and/or

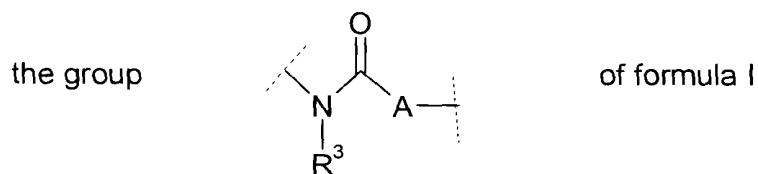
R³ may be connected to Z so as to include the N atom connected to R³, forming a heterocyclic group,

A, Y independently of one another have one of the meanings given for Cy,

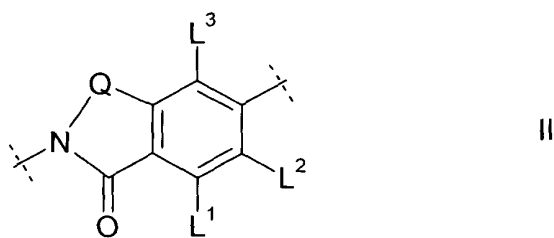
while R¹ may be connected to Y so as to include the group X and the N atom connected to R¹ and X, forming a heterocyclic group fused to Y, and/or

R³ may be connected to Y so as to include the group Z and the N atom connected to R³ and Z, forming a saturated or partially unsaturated heterocyclic group fused to Y, or

A and R³ may be connected to one another in such a way that

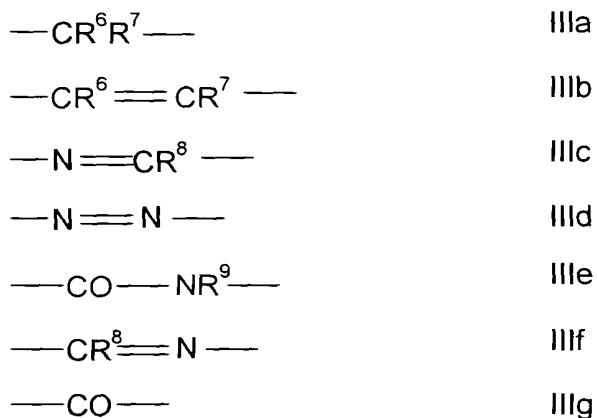


denotes a group of partial formula II



and

Q denotes a group, selected from the partial formulae IIIa to IIIg



L^1, L^2, L^3 independently of one another have one of the meanings given for R^{20} ,

B has one of the meanings given for Cy, while the bond to the group W or optionally directly to the group A is formed via a C atom of the carbocyclic moiety or of the optionally fused-on phenyl or pyridine ring or via an N or C atom of the heterocyclic moiety,

while when $k=0$ the group B and the group A may be connected to one another via a common C atom forming a spirocyclic ring system or

via two common, adjacent atoms forming a fused, bicyclic ring system,

W denotes a single bond, -O, a C_{1-4} -alkylene, C_{2-4} -alkenylene, C_{2-4} -alkynylene, C_{1-4} -alkylenoxy, Oxy- C_{1-4} -alkylene, C_{1-3} -alkylene-oxy- C_{1-3} -alkylene, imino, N-(C_{1-3} -alkyl)-imino, imino- C_{1-4} -alkylene, N-(C_{1-3} -alkyl)-imino- C_{1-4} -alkylene, C_{1-4} -alkylene-imino or C_{1-4} -alkylene-N-(C_{1-3} -alkyl)-imino group,

while one or two C atoms independently of one another may be substituted by a hydroxy, ω -hydroxy-C₁₋₃-alkyl, ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- and/ or C₁₋₃-alkoxy group and/or with one or two identical or different C₁₋₆-alkyl groups, and/or

W with the definitions alkylene, oxyalkylene and alkyleneoxyalkylene may also be connected to B via a double bond,

k denotes 0 or 1,

Cy denotes a carbo- or heterocyclic group selected from one of the following meanings

- a saturated 3- to 7-membered carbocyclic group,
- an unsaturated 5- to 7-membered carbocyclic group,
- a phenyl group,
- a saturated 4- to 7-membered or unsaturated 5- to 7-membered heterocyclic group with an N, O or S atom as heteroatom,
- a saturated or unsaturated 5- to 7-membered heterocyclic group with two or more N atoms or with one or two N atoms and an O or S atom as heteroatoms,
- an aromatic heterocyclic 5- or 6-membered group with one or more identical or different heteroatoms selected from N, O and/or S,

while the above mentioned 4-, 5-, 6- or 7-membered groups may be connected via two common, adjacent C atoms, fused with a phenyl or pyridine ring, and/or

in the above mentioned 5-, 6- or 7-membered groups a -CH₂ group may be replaced by a -CO, -C(=CH₂), -(SO) or -(SO₂) group, and/or

the above mentioned saturated 6- or 7-membered groups may also be present as bridged ring systems with an imino, N-(C₁₋₃-alkyl)-imino, methylene, C₁₋₃-alkyl-methylene or di-(C₁₋₃-alkyl)-methylene bridge,

while the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R²⁰, and in the case of a phenyl group also additionally monosubstituted by nitro, and/or substituted by R²¹ at one or more N atoms,

R⁴, R⁵ independently of one another have one of the meanings given for R¹⁶,

R⁶, R⁷,

R⁸, R⁹ independently of one another denote H, a C₁₋₆-alkyl, ω-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl or ω-hydroxy-C₁₋₃-alkyl group and R⁶, R⁷, R⁸ independently of one another also denote halogen,

R¹¹ denotes R¹⁵-O, R¹⁵-O-CO, R¹⁶R¹⁷N, R¹⁸R¹⁹N-CO or Cy,

R¹² has one of the meanings given for R²⁰,

R¹³ has one of the meanings given for R¹⁷,

R¹⁴ denotes halogen, C₁₋₆-alkyl, R¹⁵-O, R¹⁵-O-CO, R¹⁶R¹⁷N, R¹⁸R¹⁹N-CO, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl or Cy-C₁₋₃-alkyl,

R¹⁵ denotes H, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, phenyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl,

R¹⁶ denotes H, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-cycloalkenyl, C₄₋₇-cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl, ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl,

ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkyl-amino-C₁₋₆-alkyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₆-alkyl,

R¹⁷ has one of the meanings given for R¹⁶ or denotes phenyl, phenyl-C₁₋₃-alkyl, dioxolan-2-yl, C₁₋₃-alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylsulphonyl or C₁₋₃-alkylsulphonylamino-C₂₋₃-alkyl,

R¹⁸, R¹⁹ independently of one another denote H or C₁₋₆-alkyl,

R²⁰ denotes halogen, hydroxy, cyano, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, hydroxy-C₁₋₃-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl or has one of the meanings given for R²²,

R²¹ denotes C₁₋₃-alkyl, ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl, phenyl, phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkyl-carbonyl, carboxy, C₁₋₄-alkoxy-carbonyl, C₁₋₃-alkylsulphonyl, phenylcarbonyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl,

R²² denotes phenyl, phenyl-C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkylthio, carboxy, C₁₋₃-alkylcarbonyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylsulphonyl, C₁₋₃-alkylsulphinyl, C₁₋₃-alkylsulphonylamino, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, phenyl-C₁₋₃-alkylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, acetylamino, propionylamino, phenylcarbonyl, phenylcarbonylamino, phenylcarbonylmethylamino, hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-morpholinyl)carbonyl, (1-pyrrolidinyl)carbonyl, (1-piperidinyl)carbonyl, (hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl, methylenedioxy, aminocarbonylamino or alkylaminocarbonylamino,

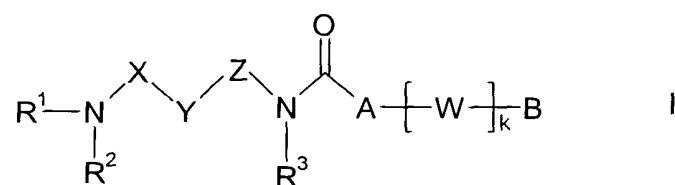
while in the groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R¹ to R⁹ and R¹¹ to R²² in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br, and

the H atom of any carboxy group present or an H atom bound to an N atom may be replaced in each case by a group which can be cleaved in vivo,

the tautomers, diastereomers, enantiomers, mixtures thereof and the salts thereof.

The invention also relates to the compounds in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates, in the form of the tautomers and in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts with pharmacologically safe acids. The subject of the invention also includes the compounds according to the invention, including their salts, wherein one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium.

The invention further relates to a process for preparing carboxamide compounds of formula I

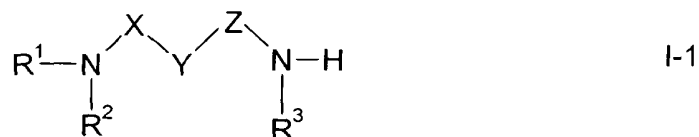


wherein A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ and k have one of the meanings given hereinbefore, where

if A denotes a group R³ which is not connected to the group A:

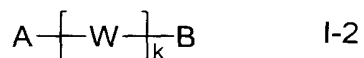
a) in the event that A denotes a nitrogen-heterocyclic group connected to

the carboxamide group via a nitrogen atom which may also have in addition to the nitrogen atom one or more heteroatoms selected from N, O and S, at least one amine compound of formula I-1



wherein R^1 , R^2 , R^3 , X, Y and Z have the meanings given hereinbefore,

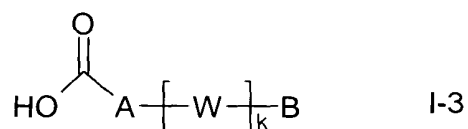
is reacted with CDT (1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazole)) and at least one secondary amine compound of formula I-2



wherein A, B, W and k have the meanings given hereinbefore and the group A has the sec. amine function,

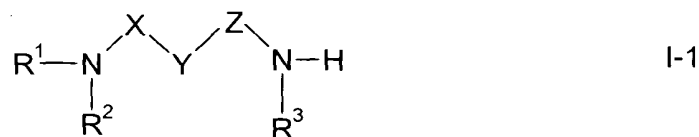
in a solvent or mixture of solvents in the presence of at least one base, and

b) for the other cases at least one carboxylic acid compound of formula I-3



wherein A, B, W and k have the meanings given hereinbefore,

is reacted with TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate) and at least one amine compound of formula I-1

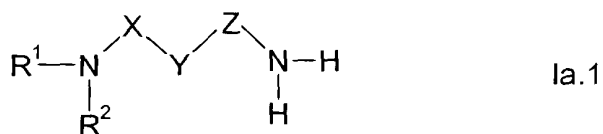


wherein R^1 , R^2 , R^3 , X, Y and Z have the meanings given hereinbefore,

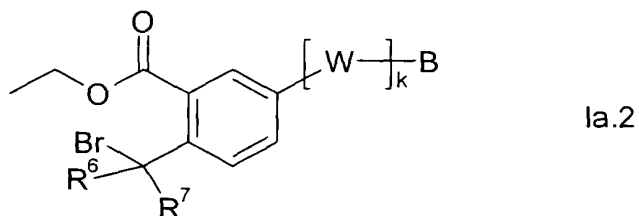
in a solvent or mixture of solvents in the presence of at least one base,
and

if B is a group R^3 connected to the group A:

a) in the event of a group Q having the meaning $-CR^6R^7-$ (IIIa), while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, an amine compound of formula Ia.1

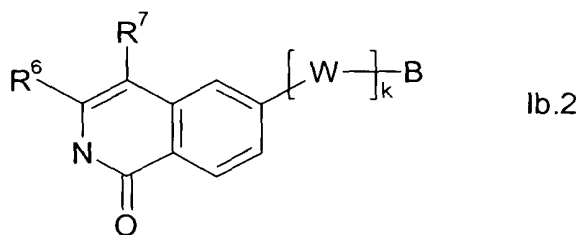


wherein R^1 , R^2 , X, Y and Z have the meanings specified, is reacted with an o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2

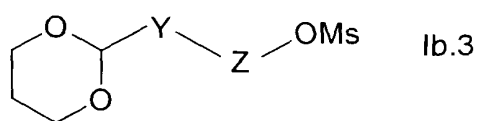


wherein R^6 , R^7 , W, B and k have the meanings specified,

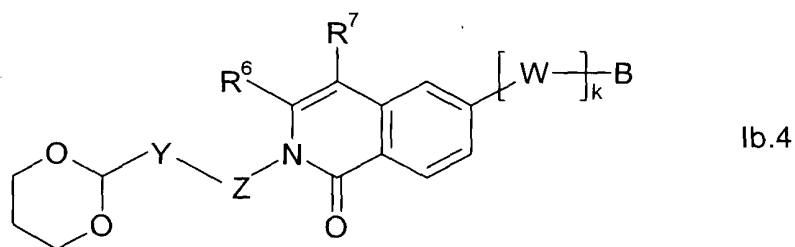
b) in the event of a group Q having the meaning $-CR^6=CR^7-$ (IIIb), wherein R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, an isoquinolinone derivative of formula Ib.2



wherein R^6 , R^7 , W, B and k have the meanings specified, is reacted with an electrophilic compound of formula Ib.3

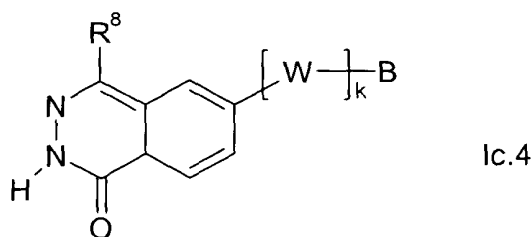


wherein Y and Z have the meanings specified and OMs denotes a suitable leaving group, preferably mesylate, to obtain an isoquinoline derivative of formula Ib.4

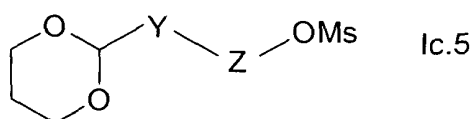


wherein R^6 , R^7 , W, B, Y, Z and k have the meanings specified, and the isoquinoline derivative of formula Ib.4 is further derivatised by known methods to form the compound of formula I,

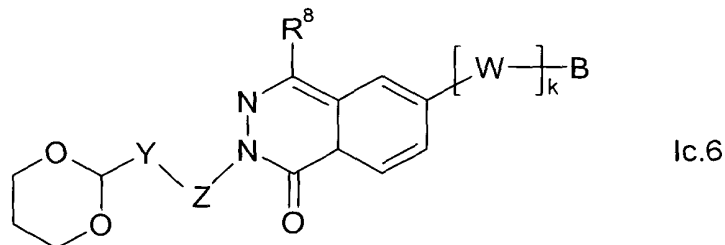
c) in the event of a group Q having the meaning $-N=CR^8-$ (IIIc), wherein R^8 is as hereinbefore defined, a phthalazinone derivative of formula Ic.4



wherein R^8 , W, B and k have the meanings specified, is reacted with an electrophilic compound of formula Ic.5

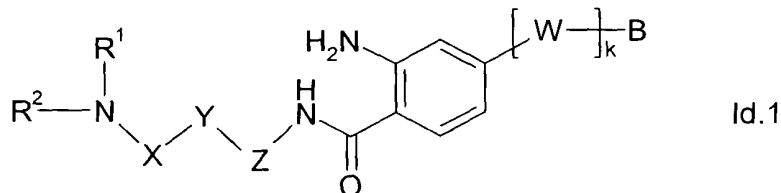


wherein Y and Z have the meanings specified and OMs denotes a leaving group, preferably mesylate, to form a phthalazinone derivative of formula Ic.6



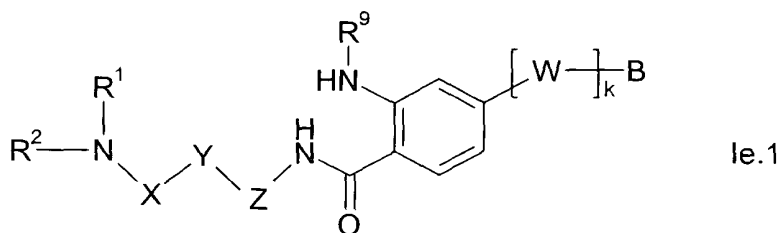
wherein R^8 , W, B, Y, Z and k have the meanings specified, and the phthalazinone derivative of formula Ic.6 thus obtained is further derivatised by known methods to form the compound of formula I wherein Q denotes $-N=CR^8-$ (IIIc),

d) in the event of a group Q having the meaning $-N=N-$ (IIId) an o-amino-benzamide derivative of formula Id.1



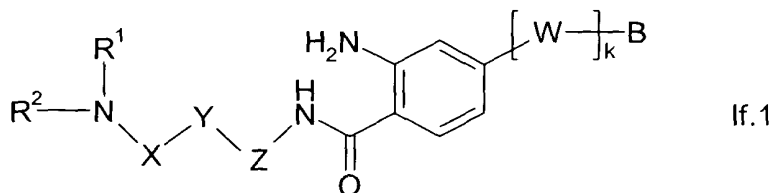
wherein R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z and k have the meanings specified, is reacted in the presence of a suitable nitrite compound and an acid to form the compound of formula I wherein Q denotes $-N=N-$,

e) in the event of a group Q having the meaning $-CO-NR^9-$ (IIIe), wherein R^9 is as hereinbefore defined, an o-amino-benzamide derivative of formula Ie.1



wherein R^1 , R^2 , R^9 , W, B, X, Y, Z and k have the meanings specified, is reacted in the presence of CDI (carbonyldiimidazole) to form the compound of formula I wherein Q denotes $-CO-NR^9-$,

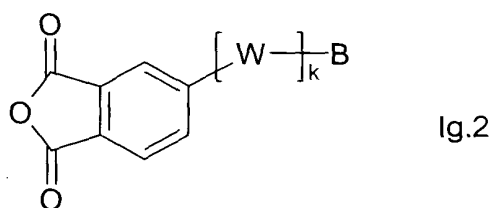
f) in the event of a group Q having the meaning $-CR^8=N-$ (III_f), wherein R^8 is as hereinbefore defined, an o-amino-benzamide derivative of formula If.1



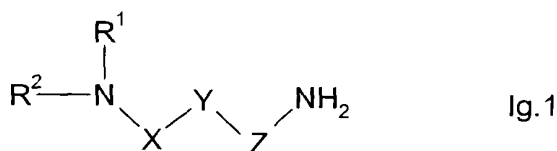
wherein R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z and k have the meanings specified, is reacted

with a carboxylic acid $R^8\text{COOH}$ having the meaning specified for R^8 and/or a corresponding activated carboxylic acid derivative to the quinazolinone derivative of formula I wherein Q denotes $-\text{CR}^8=\text{N}-$,

g) in the event of a group Q having the meaning $-\text{CO}-$ (IIIg) an isobenzofurandione derivative of formula Ig.2



wherein W, B and k have the meanings specified, is reacted with an amine of formula Ig.1



wherein R^1 , R^2 , X, Y and Z have the meanings specified, to form the compound of formula I wherein Q denotes $-\text{CO}-$.

This invention also includes the physiologically acceptable salts of the carboxamide compounds according to the invention as described above and hereinafter.

Also covered by this invention are pharmaceutical compositions containing at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

Moreover, the invention relates to the use of at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases which are caused by MCH or are otherwise causally connected with MCH.

The invention also relates to the use of at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention as an MCH antagonist, particularly an MCH-1R antagonist.

The invention also relates to the use of at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, including exogenic obesity, hyperinsulinary obesity, hyperplasmic obesity, hyperphyseal adiposity, hypoplasmic obesity, hypothyroid obesity, hypothalamic obesity, symptomatic obesity, infantile obesity, upper body obesity, alimentary obesity, hypogonadal obesity, central obesity and also bulimia, anorexia and hyperphagia.

Moreover, the invention relates to the use of at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of hyperlipidaemia, cellulitis, fat accumulation, malignant mastocytosis, systemic mastocytosis, emotional disorders, affective disorders, depression, anxiety, reproductive disorders, memory disorders, forms of dementia and hormonal disorders.

This invention also relates to the use of at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of diseases and/or disorders associated with obesity,

particularly diabetes, especially type II diabetes, complications of diabetes including diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, insulin resistance, pathological glucose tolerance, cardiovascular diseases, particularly arteriosclerosis and high blood pressure and gonitis.

Furthermore the invention relates to processes for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, characterised in that at least one carboxamide compound according to the invention and/ or a salt according to the invention is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

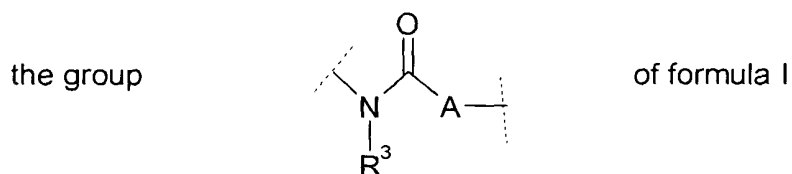
The invention further relates to a pharmaceutical composition containing a first active substance selected from the carboxamide compounds according to the invention and/ or the corresponding salts, as well as a second active substance selected from the group consisting of active substances for the treatment of diabetes, active substances for the treatment of diabetic complications, active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists, active substances for the treatment of high blood pressure, active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis, active substances for the treatment of arthritis, active substances for the treatment of anxiety states and active substances for the treatment of depression, optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

Detailed description of the invention

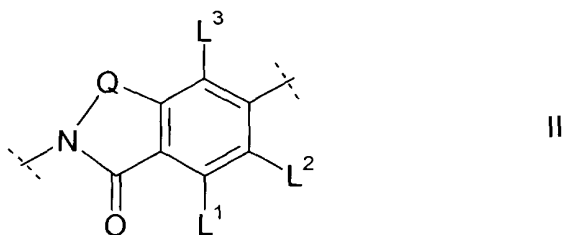
Unless otherwise specified the groups, residues and substituents, particularly A, B, W, X, Y, Z, R¹ to R⁹, R¹¹ to R²², L¹, L² and L³, are as hereinbefore defined.

According to the first group of the preferred embodiments the group A and the group R³ are not directly connected to one another. Therefore the group A has one of the meanings given for Cy.

According to the second group of the preferred embodiments the group A and the group R^3 are connected to one another in such a way that

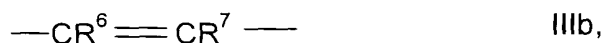


denotes a group of partial formula II



and

Q denotes a group selected from the partial formulae IIIa to IIIg



Preferred meanings for the group Q are selected from the partial formulae IIId, IIIe, IIIf and IIIg.

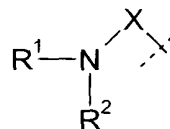
Preferably the substituents L^1 , L^2 , L^3 independently of one another have one of the following meanings H, F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 and $OCH(CH_3)_2$.

Preferably only one of the substituents L^1 , L^2 , L^3 has a meaning other than H, particularly one of the meanings mentioned above as being preferred.
Particularly preferably all three substituents L^1 , L^2 , L^3 represent H.

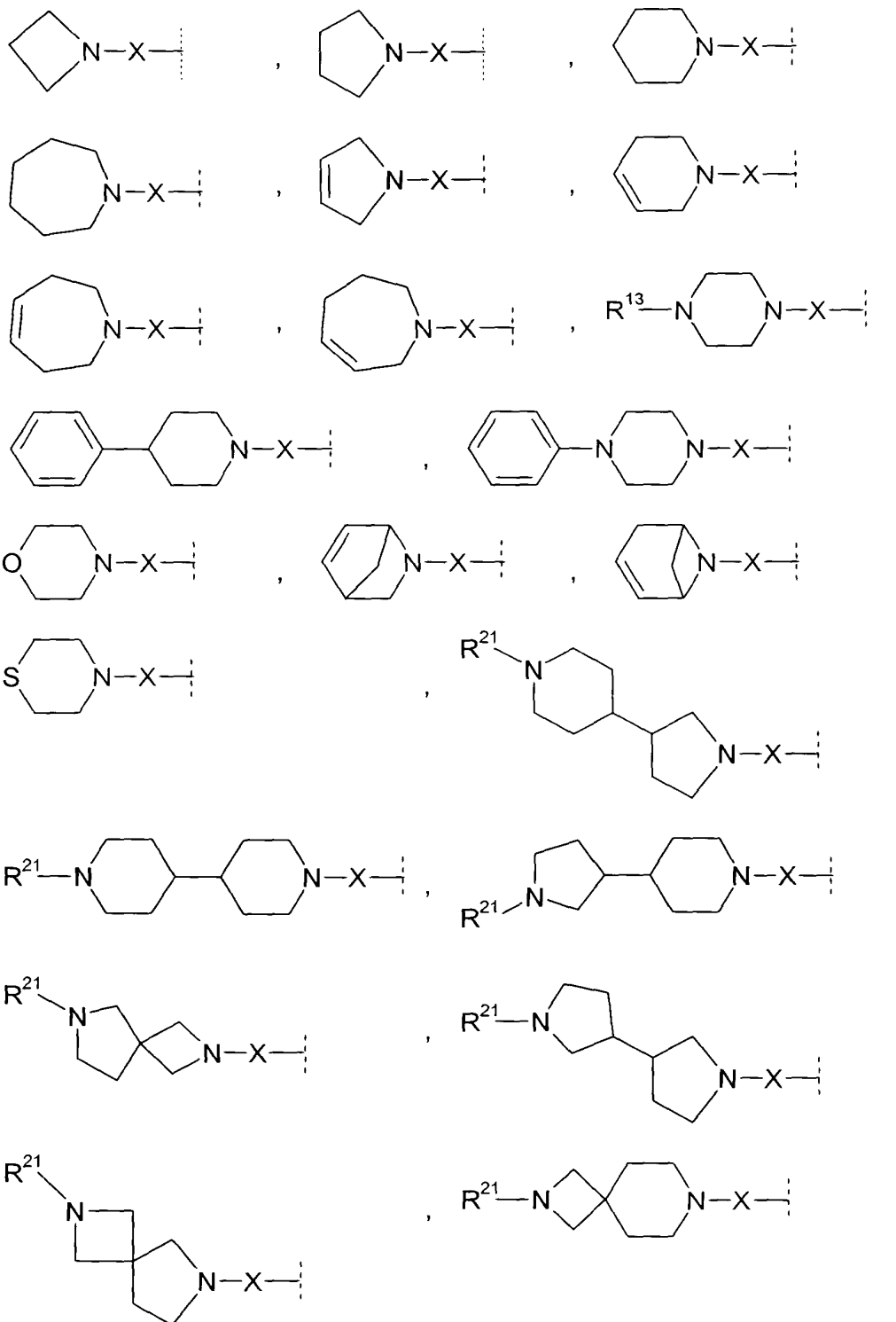
Preferably the groups R^1 , R^2 independently of one another denote H, C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl, amino- C_{2-4} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl or di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl, phenyl or phenyl- C_{1-3} -alkyl, while in the above mentioned groups and residues one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br, and the phenyl group may be mono- or polysubstituted by the above defined group R^{12} and/or may be monosubstituted by nitro.

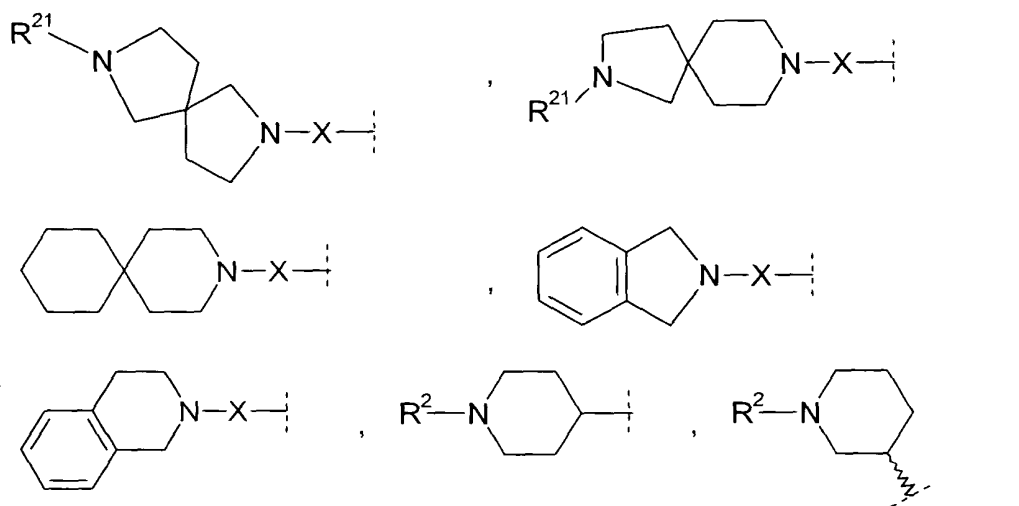
Preferably, also, R^1 and R^2 form an alkylene bridge in such a way that R^1R^2N - denotes a group selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepan, 2,5-dihydro-1H-pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepinyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine, piperazine, wherein the free imine function is substituted by R^{13} , morpholine and thiomorpholine, while according to the general definition of R^1 and R^2 one or more H atoms may be replaced by R^{14} , and/ or the above mentioned groups may be substituted by one or two identical or different carbo- or heterocyclic groups Cy in a manner specified according to the general definition of R^1 and R^2 .

Particularly preferably, the group



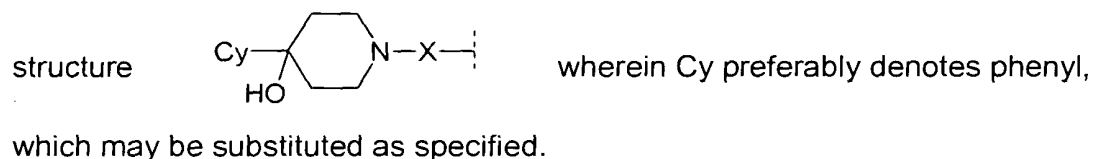
is defined according to one of the following partial formulae





wherein one or more H atoms of the heterocycle formed by the group R^1R^2N - may be replaced by R^{14} and the ring connected to the heterocycle formed by the group R^1R^2N - may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by R^{20} , and in the case of a phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro.

A preferred piperidine group substituted by the group Cy has the



Preferably the alkylene bridge X has no, or at most one, $-NR^4$ - group. The position of the NR^4 group within the alkylene bridge X is preferably selected so that together with the amino group NR^1R^2 or another adjacent amino group no aminal function is formed or two N atoms are adjacent to one another. Therefore, in the event that a $-CH_2$ group is replaced by $-NR^4$ -, the alkylene bridge preferably denotes C_{2-7} -alkylene- NR^4 - C_{0-5} -alkylene, while the bridge X has a maximum of 7 bridging C atoms in addition to the N atom and the C atoms may be substituted in the specified manner.

Preferably X denotes a single bond or an unbranched bridge selected from C₁₋₆-alkylene, C₂₋₆-alkenylene, C₂₋₆-alkynylene, C₁₋₆-alkylenoxy, carbonyl, carbonyl-C₁₋₆-alkylene or C₁₋₆-alkylene-amino, wherein the amino group may be substituted by R⁴, while one or two C atoms may be substituted in the manner specified in the general definition of X and/or the alkylene bridge may be connected to R¹ in the manner specified.

Particularly preferably, X denotes a single bond, carbonyl or an alkylene bridge selected from methylene, 1,2-ethylene, 1,3-propylene and 1,4-butylene, wherein one or two C atoms may be substituted independently of one another with a hydroxy, ω-hydroxy-C₁₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- and/or C₁₋₃-alkoxy group and/or in each case with one or two identical or different C₁₋₄-alkyl groups, and in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms may be monosubstituted by Cl or Br independently of one another.

If in group X one or two C atoms are substituted by a hydroxy and/or C₁₋₃-alkoxy group, the substituted C atom is preferably not directly adjacent to an amino group, particularly -NR¹R² or -NR⁴.

In the event that a -CH₂ group is replaced by -NR⁵ in the bridge Z, the position of the NR⁵ group within the group Z is preferably selected so that together with the amino group -NR³ or another adjacent amino group no aminal function is formed or two N atoms are adjacent to one another.

Preferred meanings of the bridge Z are methylene, 1,2-ethylene, 1,3-propylene, 1,4-butylene, methyleneoxy, 1,2-ethyleneoxy, 1,3-propyleneoxy and 1,4-butyleneoxy, wherein one or two C atoms may be substituted independently of one another by a hydroxy, ω-hydroxy-C₁₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- and/or C₁₋₃-alkoxy group and/or in each case by one or two identical or different C₁₋₄-alkyl groups, and in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two

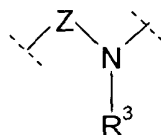
C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br and R^3 may be connected to Z so as to include the N atoms connected to R^3 , forming a heterocyclic group.

If in the group Z one or two C atoms are substituted by a hydroxy and/or C_{1-3} -alkoxy group, the substituted C atom is preferably not directly adjacent to an amino group, particularly $-NR^3$ or $-NR^5$.

Particularly preferably, Z is selected from the group $-CH_2$, $-CH_2-CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)$, $-CH_2-C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2$, $-C(CH_3)_2-CH_2$ - and $-CH_2-O$.

Moreover according to a particularly preferred definition Z is connected to R^3 so that

the group of partial formula



has a meaning

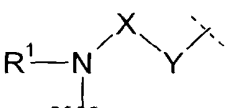
selected from 1,3-pyrrolidinylene, 1,3-piperidinylene, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1,3-ylene and 3-hydroxy-1,3-piperidinylene.

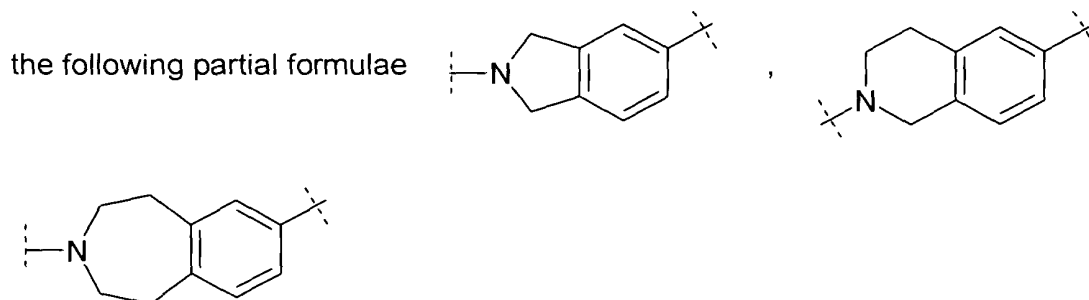
Preferably the group R^3 is selected from among methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxy-n-propyl or 2-hydroxy-1-methyl-ethyl, while in the groups specified one, two or three H atoms may be replaced by F, or R^3 is selected from the group H, amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl.

Preferred meanings of the group R^{20} are halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl and hydroxy- C_{1-3} -alkyl. Particularly preferably R^{20} denotes F, Cl, Br, I, OH, cyano, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propoxy or iso-propoxy.

The group Y is preferably selected from among the bivalent cyclic groups 1,2-cyclopropylene, 1,3-cyclobutylene, 1,3-cyclopentylene, 1,3-cyclopentenylene, 1,3- and 1,4-cyclohexylene, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, 1,3- and 1,4-cyclohexenylene, 1,4-cycloheptylene, 1,4-cycloheptenylene, 1,3-pyrrolidinylene, 1,3-pyrrolinylene, 1,3-pyrrolylene, 1,4-piperidinylene, 1,4-tetrahydropyridinylene, 1,4-dihydropyridinylene, 2,4- and 2,5-pyridinylene or 1,4-piperazinylene, while the above mentioned 5-, 6- or 7-membered groups may be connected via two common, adjacent C atoms fused with a phenyl or pyridine ring, the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by R^{20} , in the case of a phenyl group they may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or may be substituted at one or more N atoms with R^{21} , and R^1 may be connected to Y and/or R^3 may be connected to Y in the manner specified in the general definition.

In addition, the group Y may also be linked to the group R^1 in such a way that

the group of partial formula  has a meaning selected from



Preferred meanings for the group A are selected from among the bivalent cyclic groups 1,2-cyclopropylene, 1,3-cyclobutylene, 1,3-cyclopentylene, 1,3-cyclopentenylene, 1,3- and 1,4-cyclohexylene, 1,3- and 1,4-phenylene, 1,3- and 1,4-cyclohexenylene, 1,4-cycloheptylene, 1,4-cycloheptenylene, 1,3-pyrrolidinylene, 1,3-pyrrolinylene, 1,3-pyrrolylene, 1,4-piperidinylene,

1,4-tetrahydropyridinylene, 1,4-dihydropyridinylene, 2,4- and 2,5-pyridinylene, 1,4-piperazinylene, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2,7-diyl and 8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, while the above mentioned 5-, 6- or 7-membered groups may be connected via two common, adjacent C atoms fused with a phenyl or pyridine ring, and the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R^{20} , in the case of a phenyl group also additionally monosubstituted by nitro, and/or substituted by R^{21} at one or more N atoms.

The bivalent cyclic groups specified for Y and/or A in each case include the mirror-symmetrical forms, i.e. the forms in which the link to the adjacent groups, to X and Z in the case of Y and also to CO and W in the case of A, is swapped over. Thus, for example, 1,4-cyclohexenylene denotes both



The bivalent cyclic groups given above for the groups Y and A include all the possible isomers. Some meanings mentioned above as being preferred will be explained more fully hereinafter:

The definition tetrahydropyridinylene comprises the meanings 1,2,3,4-tetrahydropyridin-1,4- and -3,6-ylene, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-, -2,5- and -3,6-ylene, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-2,5- and -3,6-ylene. The preferred meaning is 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-ylene.

The definition dihydropyridinylene comprises the meanings 1,4- and 1,2-dihydropyridin-1,4-ylene as well as 1,2-, 1,4-, 1,6-, 2,3-, 2,5-, 3,4-, 4,5- and 5,6-dihydropyridin-2,5-ylene. The preferred meaning is 1,2-dihydropyridin-1,4-ylene.

Preferably the groups A and/or B are unsubstituted or mono- or disubstituted by R^{20} , most preferably unsubstituted or monosubstituted by R^{20} .

Preferred meanings for the group B are selected from among the cyclic groups cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexanonyl, cyclohexenyl, phenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, piperidinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, pyridinyl, azepanyl, piperazinyl, 1H-pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, indolyl, isoindolyl, quinolinyl, benzoimidazolyl and isoquinolinyl, while the bond to the group W or optionally directly to the group A is formed via a C atom of the carbocyclic moiety or of the optionally fused-on phenyl or pyridine ring or via an N or C atom of the heterocyclic moiety, or B together with the group W connected via a double bond is selected from the group cyclopentylidene-methyl, cyclohexylidene-methyl and cyclohexanon-4-ylidene-methyl, and the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R^{20} , in the case of a phenyl group they may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or may be substituted at one or more N atoms with R^{21} .

The definitions of B given above include all the possible isomers for the groups in question. Thus, in particular, the following isomers are included: cyclopenten-1-, 3- and 4-yl, cyclohexanon-4-yl, cyclohexen-1-, 3- and 4-yl, cyclohepten-1-, 3-, 4- and 5-yl, aziridin-1-yl, azetid-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolin-1-yl, pyrrol-1-yl, piperidin-1- and 4-yl, pyridin-2-, -3- and -4-yl, azepan-1-yl, piperazin-1-yl, 4-methyl-piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, quinolin-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-yl, isoquinolin-1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-yl, 1H-benzoimidazol-1-, 2-, 4-, 5-, 6- and 7-yl.

The definition pyrazole comprises the isomers 1H-, 3H- and 4H-pyrazole. Preferably pyrazolyl denotes 1H-pyrazol-1-yl.

The definition imidazole comprises the isomers 1H-, 2H- and 4H-imidazole. A preferred meaning of imidazolyl is 1H-imidazol-1-yl.

The definition tetrahydropyridine comprises the isomers 1,2,3,4-, 1,2,3,6- and 2,3,4,5-tetrahydropyridin. Preferably tetrahydropyridinyl denotes 1,2,3,4- and 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl.

The definition dihydropyridine comprises the isomers 1,2-, 1,4-, 2,3-, 2,5- and 4,5-dihydropyridine. Preferably dihydropyridinyl denotes 1,2- and 1,4-dihydropyridin-1-yl.

The definition triazole comprises the isomers 1H, 3H- and 4H-[1,2,4]-triazole as well as 1H, 2H- and 4H-[1,2,3]-triazole. The definition triazolyl therefore comprises 1H-[1,2,4]-triazol-1-, 3- and 5-yl, 3H-[1,2,4]-triazol-3- and 5-yl, 4H-[1,2,4]-triazol-3, 4- and 5-yl, 1H-[1,2,3]-triazol-1, 4- and 5-yl, 2H-[1,2,3]-triazol-2, 4- and 5-yl and 4H-[1,2,3]-triazol-4- and 5-yl.

The term tetrazole comprises the isomers 1H-, 2H- and 5H-tetrazole. The definition tetrazolyl therefore comprises 1H-tetrazol-1- and 5-yl, 2H-tetrazol-2- and 5-yl as well as 5H-tetrazol-5-yl.

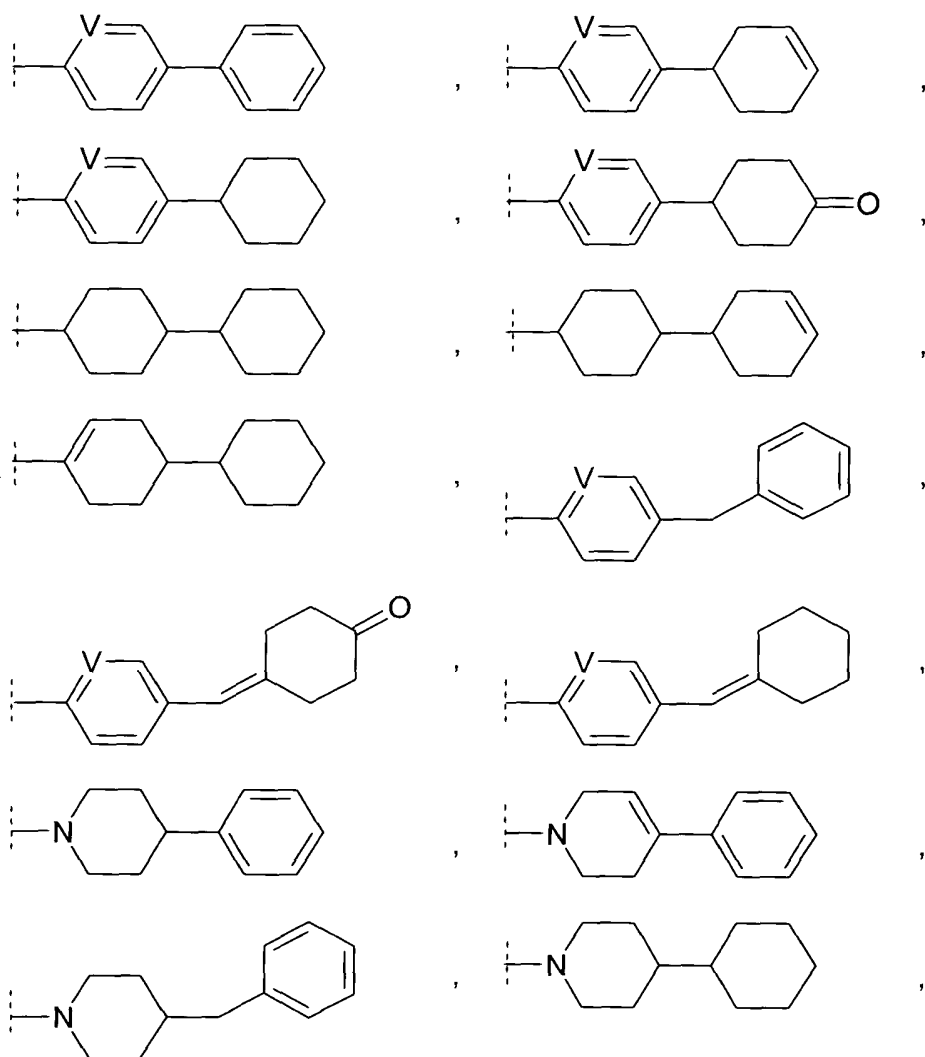
The definition indole comprises the isomers 1H- and 3H-indol. The term indolyl preferably denotes 1H-indol-1-yl.

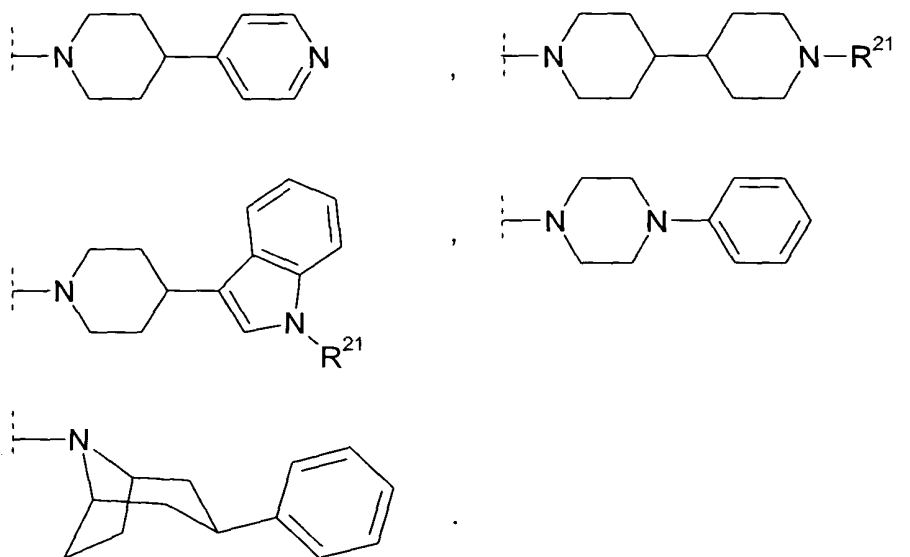
The definition isoindole comprises the isomers 1H- and 2H-isoindole. The term isoindolyl preferably denotes 2H-isoindol-2-yl.

Generally, the bond to one of the above mentioned heterocyclic groups, particularly to a pyrazolyl, imidazolyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, triazolyl, tetrazolyl, indolyl or isoindolyl group, may be formed via a C atom or optionally an N atom of an imine function.

The group B is preferably unsubstituted, mono-, di- or trisubstituted by R^{20} .
Particularly preferably B is mono- or disubstituted by R^{20} .

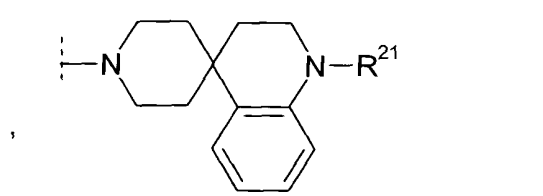
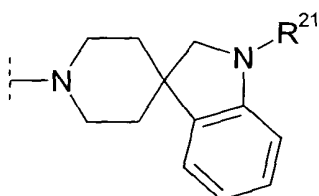
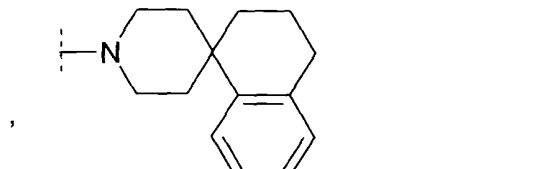
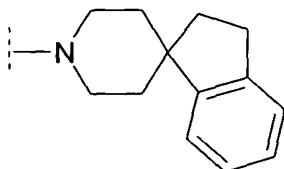
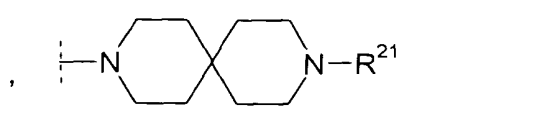
The index k may assume the values 0 or 1. In the preferred case $k = 1$ the bridge W has the meanings specified, preferably the meanings of a single bond, $-CH_2-$ or $-CH=$. Preferred meanings of partial formula $-A-W-B$ are selected from the structures mentioned in the following list, where the cyclic groups mentioned may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R^{20} and in the case of phenyl or phenylene groups may also additionally be monosubstituted by nitro.





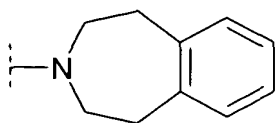
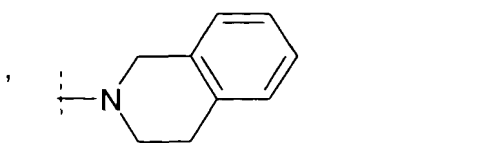
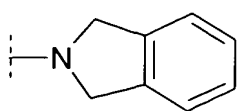
The index k may also assume the value 0. According to a first sub-variant the group A is connected to the group B via a common C atom forming a spirocyclic ring system, while the group A denotes a saturated 5- to 7-membered carbo- or heterocyclic group and the group B denotes a saturated 4- to 7-membered carbo- or heterocyclic group, and the heterocyclic groups in each case have an N, O or S atom, and a phenyl or pyridine ring may be fused to a 5- to 7-membered group B via two adjacent C atoms, and the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted by R^{20} at one or more C atoms, and in the case of a fused-on phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or may be substituted by R^{21} at one or more N atoms.

Preferred meanings of partial formula -A-W-B according to this second sub-variant are selected from the structures listed in the following Table, while the cyclic groups listed may be mono- or polysubstituted by R^{20} at one or more C atoms and in the case of the phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro.



According to a second sub-variant, where $k = 0$, the group B is linked to the group A via two common, adjacent atoms forming a fused, bicyclic saturated, unsaturated or aromatic, 8- to 12-membered ring system, which may contain one or more identical or different heteroatoms selected from N, O and/or S, and the bicyclic ring system may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R^{20} , in the case of a fused-on phenyl ring it may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or may be substituted by R^{21} at one or more N atoms.

Preferred meanings of partial formula -A-W-B according to this first sub-variant are selected from the structures listed in the following Table, while the cyclic groups listed may be mono- or polysubstituted by R^{20} at one or more C atoms and in the case of the phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro.



Preferred compounds according to the invention are those wherein one or more of the groups, residues, substituents and/or indices have one of the meanings mentioned above as being preferred.

Particularly preferred compounds according to the invention are those wherein

Y, A independently of one another are selected from among the bivalent cyclic groups 1,4-phenylene, 1,4-cyclohexylene, 1,4-cyclohexenylene, 1,4-piperidinylen, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1,4-ylene, 2,5-pyridinylen and 1,4-piperazinylen, while A may also be connected to R³ according to claim 3, and the above mentioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted by R²⁰ at one or more C atoms, in the case of a phenyl group they may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or may be substituted by R²¹ at one or more N atoms,

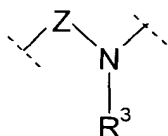
B denotes phenyl or cyclohexyl, while the above mentioned groups may be mono- or polysubstituted by R²⁰ and/or the phenyl ring may additionally be monosubstituted by nitro, while R²⁰ has the meanings given in claim 1, and

k has the value 1,

W is a single bond, -CH₂ or -CH=, and

Z denotes $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2$ or $-\text{CH}_2-\text{O}-$ or

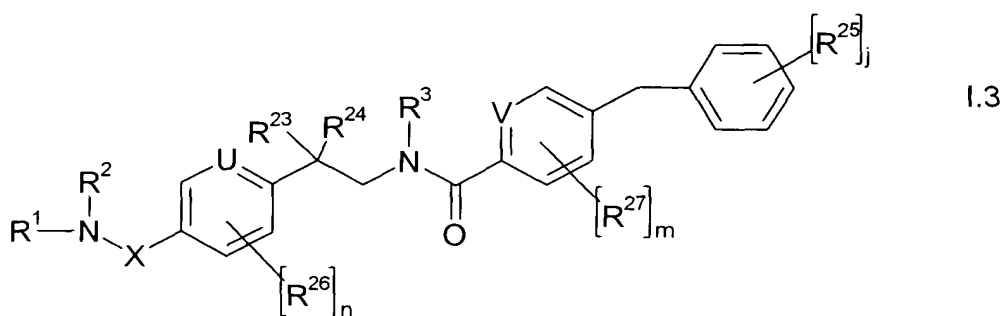
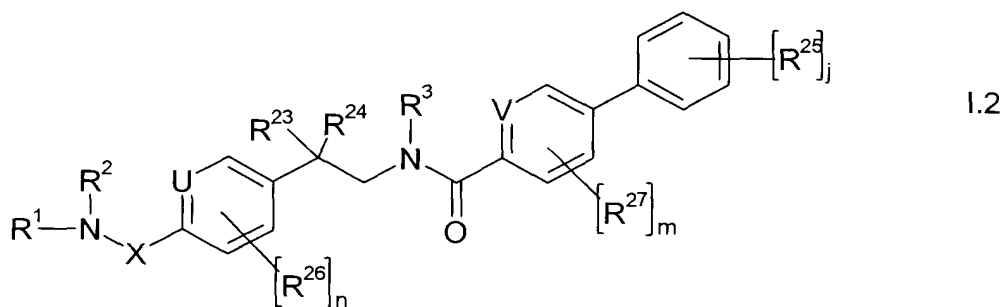
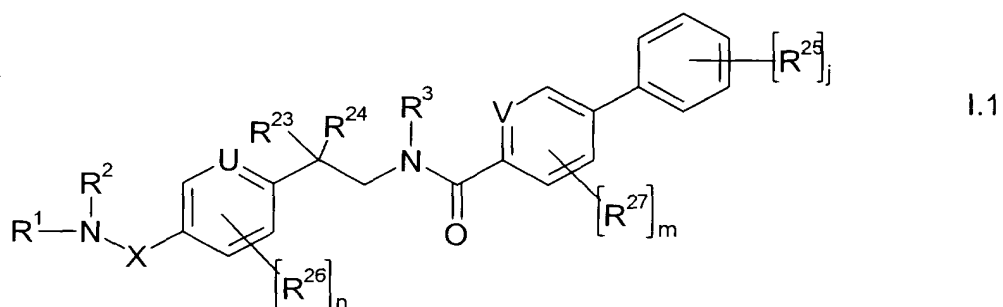
is linked to R^3 in such a way that the group of partial formula

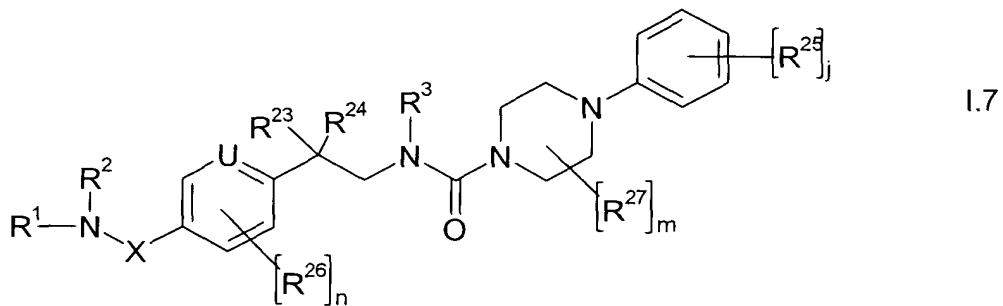
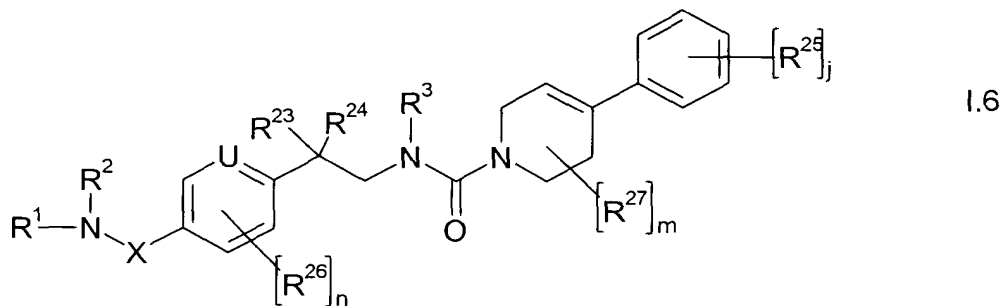
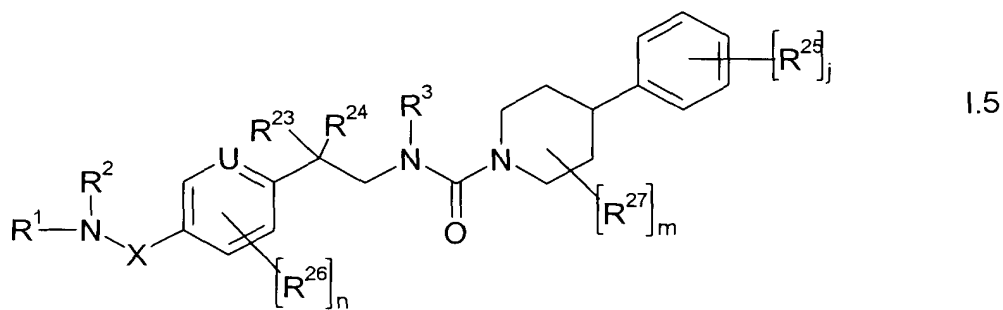
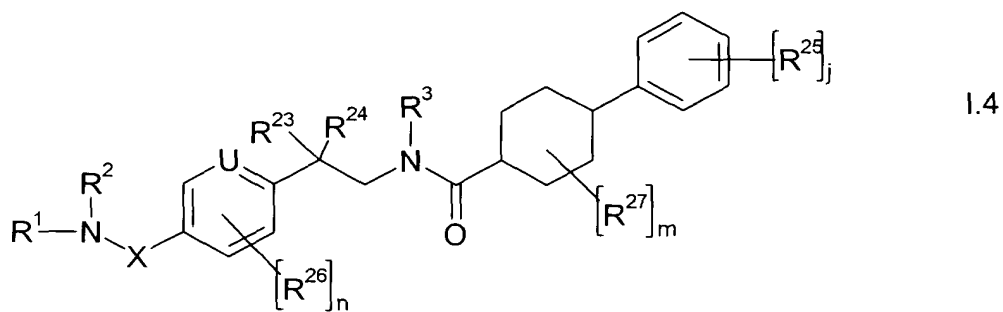


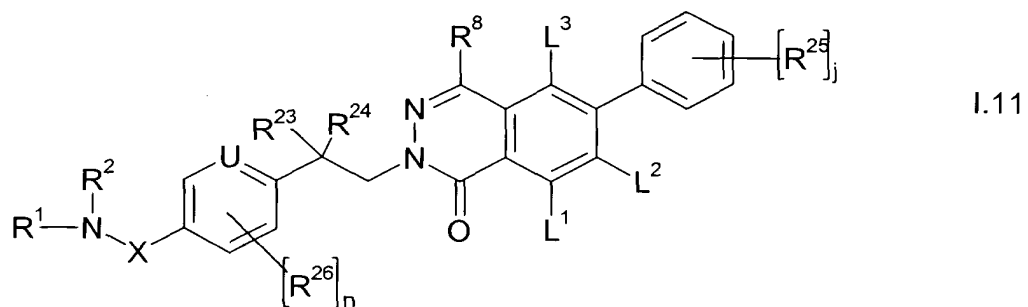
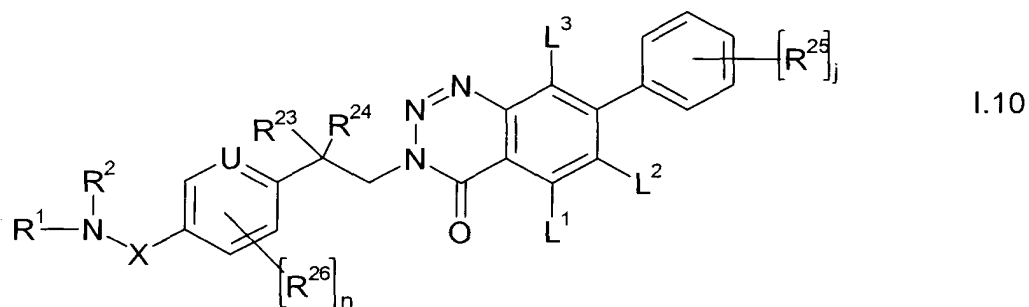
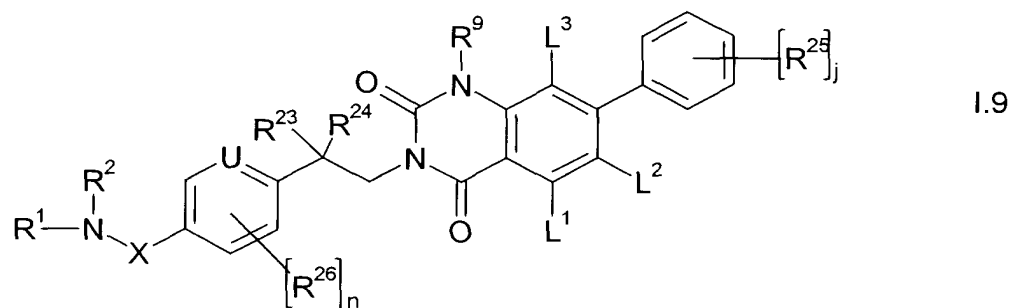
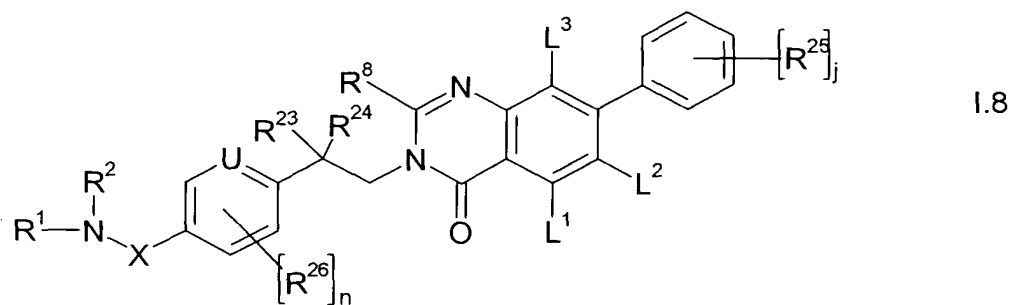
of formula I has a meaning selected from

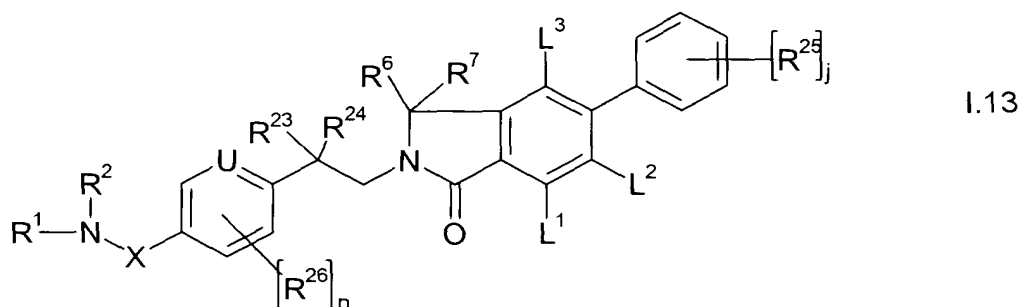
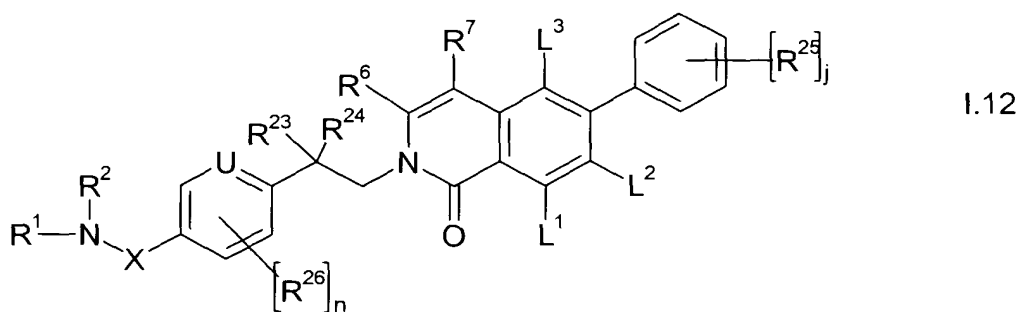
1,3-pyrrolidinylene and 1,3-piperidinylene.

Particularly preferred compounds according to the invention are listed in the following group of formulae I.1 to I.13:







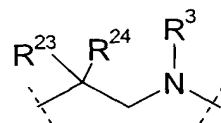


wherein

R^{23} , R^{24} independently of one another denote H, F, methyl, trifluoromethyl, ethyl, iso-propyl or n-propyl,

while in formulae I.1 to I.6 R^{24} may be linked to R^3 in such a way

that the group of partial formula



has a meaning selected from 1,3-pyrrolidinylene and 1,3-piperidinylene, and

R^{25} ,
 R^{26} , R^{27} independently of one another have one of the meanings given for R^{20} or in the case of a phenyl group also simply denote nitro, while residues R^{25} , R^{26} , R^{27} occurring several times may have identical

or different meanings, and

j is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m, n independently of one another represent 0, 1 or 2.

Particularly preferred among the compounds according to the invention previously described as being preferred, particularly of partial formulae I.1 to I.13, are those wherein the groups R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , L^3 and/or group X have one of the meanings mentioned as being preferred in each case.

In particular, especially preferred compounds according to the invention are those compounds wherein X is selected from $-CH_2$, $-CH(CH_3)$ or $-C(CH_3)_2$.

In particularly preferred compounds according to the invention the substituents R^{25} , R^{26} , R^{27} independently of one another have a meaning selected from among F, Cl, Br, I, OH, cyano, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propoxy or iso-propoxy, and also, in the case of the substitution of a phenyl group, simply nitro, while R^{25} , R^{26} , R^{27} occurring several times may have identical or different meanings, and j is 0, 1 or 2, and m, n independently of one another denote 0 or 1.

Preferred meanings of the groups R^6 , R^7 , R^8 and/or R^9 in the compounds described as preferred according to the invention are, independently of one another, H, methyl, trifluoromethyl, ethyl, iso-propyl or n-propyl, and also F in the case of R^6 and R^7 .

Particularly preferred individual compounds are selected from the group

- (1) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one

- (2) 3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-quinazolin-4-one
- (3) 3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3*H*-quinazolin-4-one
- (4) 7-(4-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (5) 7-(3,4-dichloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (6) 7-(4-fluoro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (7) 7-(4-ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (8) 2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3*H*-quinazolin-4-one
- (9) 2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-quinazolin-4-one
- (10) 7-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (11) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1*H*-quinazolin-2,4-dione
- (12) 7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[4-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-quinazolin-4-one
- (13) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (14) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (15) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one

- (16) 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one
- (17) 5-(4-fluoro-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindol-1,3-dione
- (18) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (19) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (20) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (21) 4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (22) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amide
- (23) 4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanecarboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (24) 4-methylphenyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (25) 4-(4-chloro-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (26) 4-(4-chloro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (27) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide
- (28) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amide
- (29) 4-cyclohexyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

- (30) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (31) 7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3*H*-quinazolin-4-one
- (32) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide
- (33) 7-(3-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one
- (34) 4-(4-oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide
- (35) 4-cyclohexyl-1-cyclohexylcarboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (36) 4-benzyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (37) 4-cyclohexyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (38) 4-(4-chloro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (39) 4-(4-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (40) 4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (41) 4-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (42) (4'-chloro-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanone
- (43) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide

- (44) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amide
- (45) 4-benzyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide
- (46) 4-(4-oxo-cyclohexylidenemethyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide
- (47) 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide
- (48) 5-(4-chloro-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one
- (49) 4-piperidin-1-yl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Most particularly preferred are the above mentioned individual compounds of formulae (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (25), (26), (27), (28), (29), (30) and (47).

Some expressions used hereinbefore and below to describe the compounds according to the invention will now be defined more fully.

The term halogen denotes an atom selected from among F, Cl, Br and I.

The term C_{1-n}-alkyl, where n has a value of 3 to 8, denotes a saturated, branched or unbranched hydrocarbon group with 1 to n C atoms. Examples of such groups include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, tert-pentyl, n-hexyl, iso-hexyl, etc.

The term C_{1-n} -alkylene, where n may have a value of 1 to 8, denotes a saturated, branched or unbranched hydrocarbon bridge with 1 to n C atoms. Examples of such groups include methylene ($-CH_2-$), ethylene ($-CH_2-CH_2-$), 1-methyl-ethylene ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-dimethyl-ethylene ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n -prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., as well as the corresponding mirror-symmetrical forms.

The term C_{2-n} -alkenyl, where n has a value of 3 to 6, denotes a branched or unbranched hydrocarbon group with 2 to n C atoms and at least one $C=C$ -double bond. Examples of such groups include vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, iso-propenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl etc.

The term C_{1-n} -alkoxy denotes a $-O-C_{1-n}$ -alkyl group, wherein C_{1-n} -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methoxy, ethoxy, n -propoxy, iso-propoxy, n -butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n -pentoxy, iso-pentoxy, neo-pentoxy, tert-pentoxy, n -hexoxy, iso-hexoxy etc.

The term C_{1-n} -alkylthio denotes an $-S-C_{1-n}$ -alkyl group, wherein C_{1-n} -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methylthio, ethylthio, n -propylthio, iso-propylthio, n -butylthio, iso-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, n -pentylthio, iso-pentylthio, neo-pentylthio, tert-pentylthio, n -hexylthio, iso-hexylthio, etc.

The term C_{1-n} -alkylcarbonyl denotes a $-C(=O)-C_{1-n}$ -alkyl group, wherein C_{1-n} -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n -propylcarbonyl, iso-propylcarbonyl, n -butylcarbonyl, iso-butylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n -pentylcarbonyl, iso-pentylcarbonyl, neo-pentylcarbonyl, tert-pentylcarbonyl, n -hexylcarbonyl, iso-hexylcarbonyl, etc.

The term C_{3-n} -cycloalkyl denotes a saturated mono-, bi-, tri- or spirocarbocyclic group with 3 to n C atoms. Examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclododecyl, bicyclo[3.2.1.]octyl, spiro[4.5]decyl, norpinyl, norbonyl, norcaryl, adamantyl, etc.

The term C_{3-n} -cycloalkylcarbonyl denotes a $-C(=O)-C_{3-n}$ -cycloalkyl group, wherein C_{3-n} -cycloalkyl is defined as above.

The term aryl denotes a carbocyclic, aromatic ring system, such as for example phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, fluorenyl, indenyl, pentalenyl, azulenyl, biphenylenyl, etc.

The term heteroaryl used in this application denotes a heterocyclic, aromatic ring system which comprises in addition to at least one C atom one or more heteroatoms selected from N, O and/or S. Examples of such groups are furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,5-triazolyl, pyranlyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrazolyl, thiadiazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl (thianaphthenyl), indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, purinyl, quinazolinyl, quinoxilanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, azepinyl, diazepinyl, acridinyl, etc. The term heteroaryl also comprises the partially hydrogenated heterocyclic, aromatic ring systems, particularly those listed above. Examples of such partially hydrogenated ring systems are 2,3-dihydrobenzofuranyl, pyrolinyl, pyrazolinyl, indolinyl, oxazolidinyl, oxazolanyl, oxazepinyl, etc.

Terms such as aryl- C_{1-n} -alkyl, heteroaryl- C_{1-n} -alkyl, etc. refer to C_{1-n} -alkyl, as defined above, which is substituted with an aryl or heteroaryl group.

Many of the terms given above may be used repeatedly in the definition of a formula or group and in each case have one of the meanings given above, independently of one another.

The term "unsaturated carbocyclic group" or "unsaturated heterocyclic group", as used particularly in the definition of the group Cy, comprises in addition to the totally unsaturated groups, the corresponding, only partially unsaturated groups, particularly mono- and diunsaturated groups.

The term "optionally substituted" used in this application indicates that the group thus designated is either unsubstituted or mono- or polysubstituted by the substituents specified. If the group in question is polysubstituted, the substituents may be identical or different.

The residues and substituents described above may be mono- or polysubstituted by fluorine as described. Preferred fluorinated alkyl groups are fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl. Preferred fluorinated alkoxy groups are fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy. Preferred fluorinated alkylsulphinyl and alkylsulphonyl groups are trifluoromethylsulphinyl and trifluoromethylsulphonyl.

The compounds of general formula I according to the invention may have acid groups, predominantly carboxyl groups, and/or basic groups such as e.g. amino functions. Compounds of general formula I may therefore be present as internal salts, as salts with pharmaceutically useable inorganic acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, sulphonic acid or organic acids (such as for example maleic acid, fumaric acid, citric acid, tartaric acid or acetic acid) or as salts with pharmaceutically useable bases such as alkali or alkaline earth metal hydroxides or carbonates, zinc or

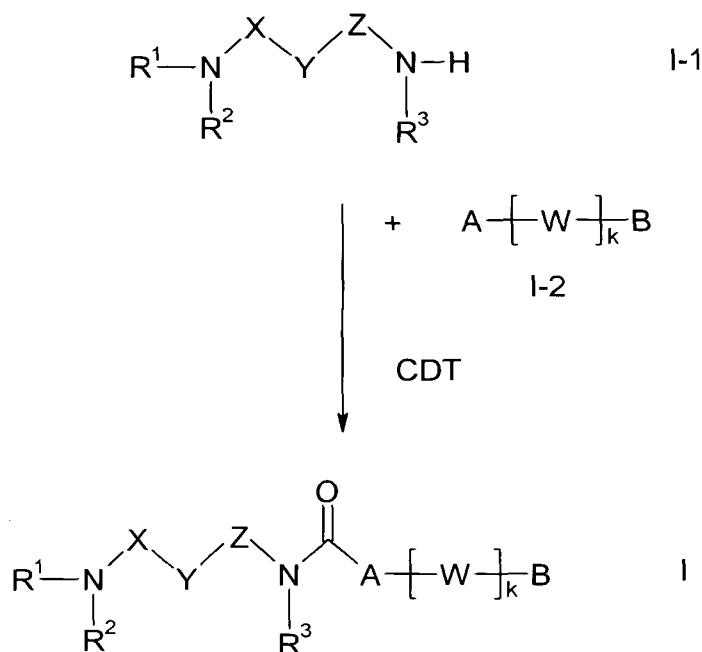
ammonium hydroxides or organic amines such as e.g. diethylamine, triethylamine, triethanolamine *inter alia*.

The compounds according to the invention may be obtained using methods of synthesis which are known in principle. Preferably the compounds are obtained by the method of preparation described above and explained more fully hereinafter.

The method of preparation according to the invention to obtain the first group of the preferred embodiments, i.e. those compounds in which the group A and the group R³ are not directly linked to one another, basically distinguishes between two cases.

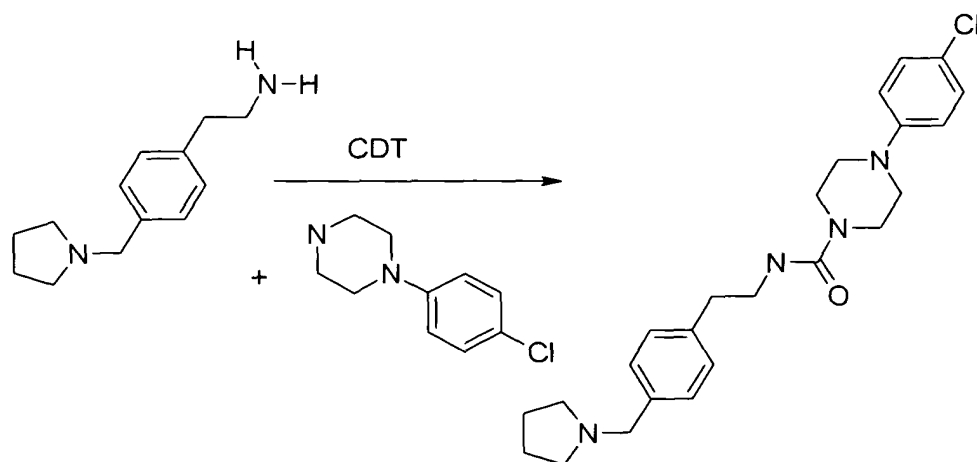
The first case covers those compounds of formula I wherein the group A denotes a nitrogen-heterocyclic group connected via a nitrogen atom to the carboxamide group, which may comprise in addition to the nitrogen atom one or more heteroatoms selected from N, O and S. The reaction of the amine of formula I-1 with the secondary amine of formula I-2 is illustrated in the following general reaction plan:

Reaction plan 1:



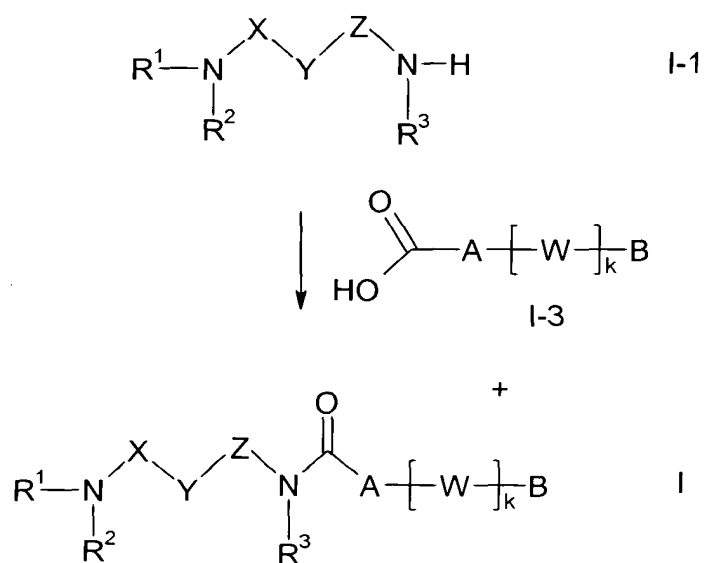
Preferably the amine compound of formula I-1 is first reacted with CDT (1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazole)) in a solvent or mixture of solvents and then the reaction mixture is further reacted with the amine compound of formula I-2, while the minimum of one base is added to the reaction mixture before and/or after the reaction of the amine compound with CDT. Advantageously the amine compound of formula I-1 is reacted with CDT in a temperature range of -20°C to 20°C and then this reaction mixture is reacted with the amine compound of formula I-2 in a temperature range of 40°C to 100°C in a molar ratio of the amine compound of formula I-1 : amine compound of formula I-2 : CDT : base of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 3 \pm 1.5$. Preferably nitrogen bases, particularly tert. amine, such as for example triethylamine, are used as bases.

The amine compound of formula I-2 may be a saturated N-heterocyclic compound, such as for example a piperazine derivative according to the following reaction plan 2.



The second case of preparation processes covers the other compounds of formula I which are not covered by case 1, wherein the group A is not directly linked to R³. The reaction of the carboxylic acid compound of formula I-3 with TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate) and the amine compound of formula I-1 in a solvent or mixture of solvents in the presence of at least one base is shown in reaction plan 3.

Reaction plan 3:



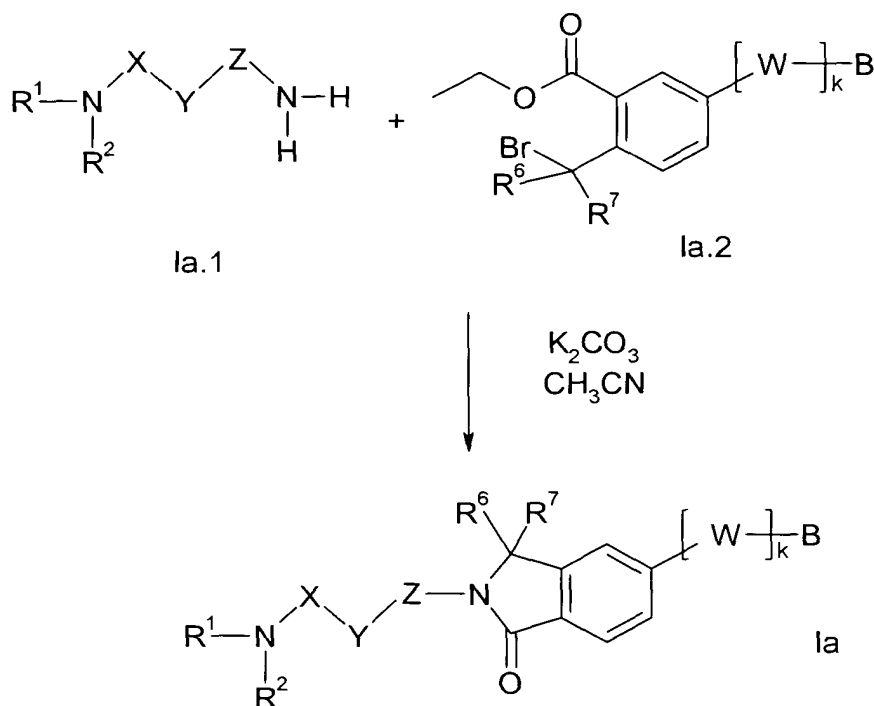
Preferably the carboxylic acid compound of formula I-3 is reacted with TBTU in a solvent or mixture of solvents and then the reaction mixture is further reacted with the amine compound of formula I-1, while the minimum of one base is added to the reaction mixture before and/or after the reaction of the carboxylic acid compound with TBTU. Instead of a carboxylic acid it is also possible to use the corresponding activated carboxylic acid derivatives, such as for example esters, ortho-esters, carboxylic acid chlorides or anhydrides. Preferably the base used is a nitrogen base, particularly a tert.-amine, such as for example triethylamine. Advantageously the carboxylic acid compound of formula I-3 is [*verb omitted*] with TBTU and then this reaction mixture is used with the amine compound of formula I-1 in a temperature range of 0°C to 60°C in a molar ratio of the carboxylic acid compound of formula I-3 : amine compound of formula I-1 : TBTU : base of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1$ to 4.

The starting compound of formula I-3 may be obtained by methods known to the skilled man. Thus, biaryl compounds are obtained using Suzuki coupling, for example starting from p-bromoarylcarboxylic acid derivatives and arylboronic acid derivatives in the presence of Pd[0] catalysts.

The method of preparation according to the invention for the second group of preferred embodiments, i.e. those compounds wherein the group A and the group R³ are joined together, distinguishes between seven cases, depending on the meanings IIIa to IIIg of the group Q.

According to the first case, in which Q denotes -CR⁶R⁷- (IIIa), an amine compound of formula Ia.1 is reacted with an o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2, as shown in the following reaction plan 4, in which in the interests of clarity the substituents L¹, L², L³ on the phenyl ring have been omitted.

Reaction plan 4:

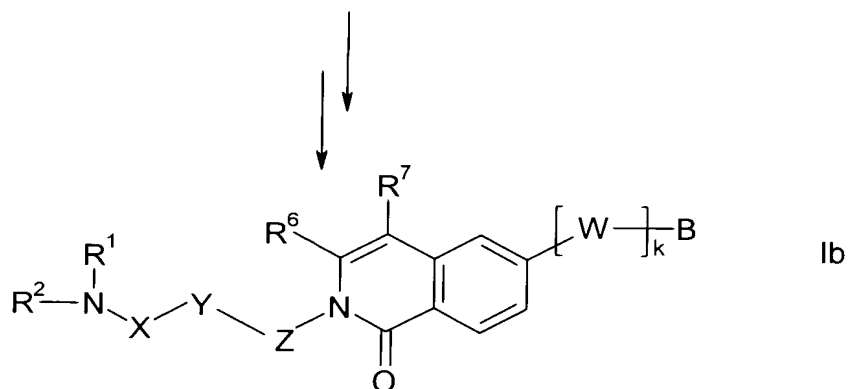
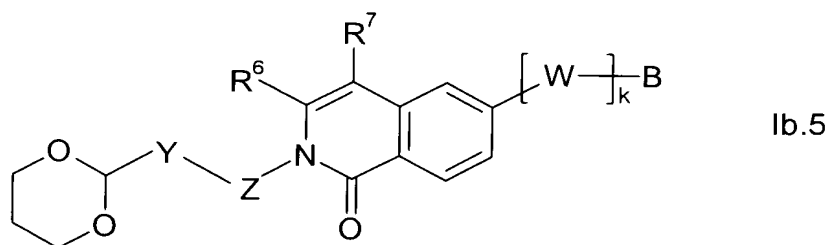
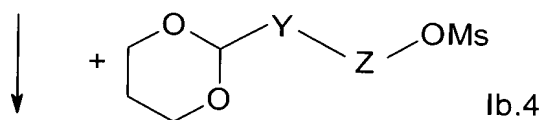
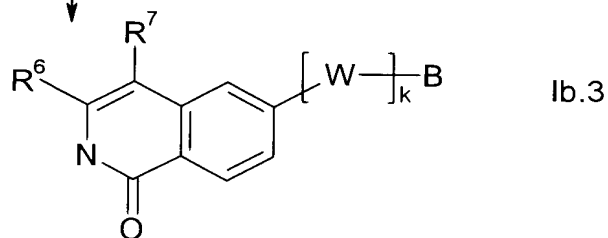
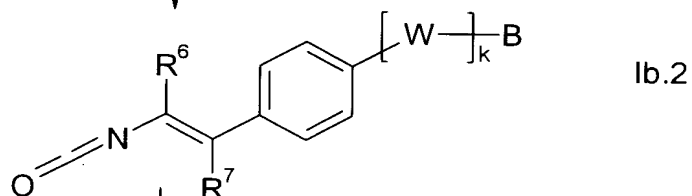
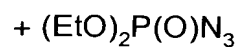
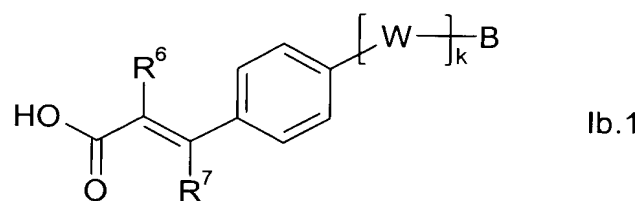


Preferably the o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2 is reacted with the amine compound of formula Ia.1 in a solvent or mixture of solvents, while at least one base is added. Instead of an o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2 other corresponding o-benzyl-benzoic acid ester derivatives (iodine or mesylate instead of bromine) may also be used. Preferably potassium carbonate or caesium carbonate is used as base, but tert. amine bases such as triethylamine are also common. Advantageously the o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2 is used in acetonitrile with the amine of formula Ia.1 and with potassium carbonate as base in a temperature range of 40-80°C in a molar ratio of the o-bromomethyl-benzoic acid ester derivative of formula Ia.2 : amine of formula Ia.1 : potassium carbonate of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 3 \pm 0.50$.

According to the second case, in which Q denotes $-CR^6=R^7-$ (IIIb), an isoquinolinone derivative of formula Ib.3 is reacted with an electrophilic

compound of formula Ib.4 to form an isoquinoline derivative of formula Ib.5, which is further derivatised by known methods to obtain the compound of formula I. The isoquinolinone derivative of formula Ib.3 is obtainable from cinnamic acid derivatives of formula Ib.1 by reaction with $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$. The synthesis of the base substance was described by M. Becker et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999), 2753-2758. The reaction is illustrated in the following reaction plan 5, in which in the interests of clarity the substituents L^1 , L^2 , L^3 on the phenyl ring have been omitted.

Reaction plan 5:



A compound of formula Ib.2 is advantageously obtained by the reaction sequence described hereinafter. The acrylic acid derivative Ib.1 is first reacted by the action of chlorinating agents such as thionyl chloride, phosphorus pentachloride or oxalyl chloride without or optionally in an inert solvent such as dichloromethane to obtain the acid chloride at temperatures between 0 °C and 80 °C. This is converted by the action of sodium azide in a solvent or mixture of solvents into the acrylic acid azide derivative. The solvents used may be for example dioxane, tetrahydrofuran or water. Preferably the isocyanate derivative Ib.2 is synthesised directly by the action of phosphoric acid diphenylester azide on the acrylic acid derivative Ib.1 in the presence of a base in a solvent at temperatures between 0°C and 150°C . Suitable solvents include for example toluene or dioxane. Tertiary amines such as for example triethylamine may be used as bases. The above reactions have reaction times of between one and twelve hours. Advantageously the reaction of the acrylic acid derivative Ib.1 with phosphoric acid diphenylester azide and triethylamine in a molar ratio of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25$ takes place in toluene as solvent.

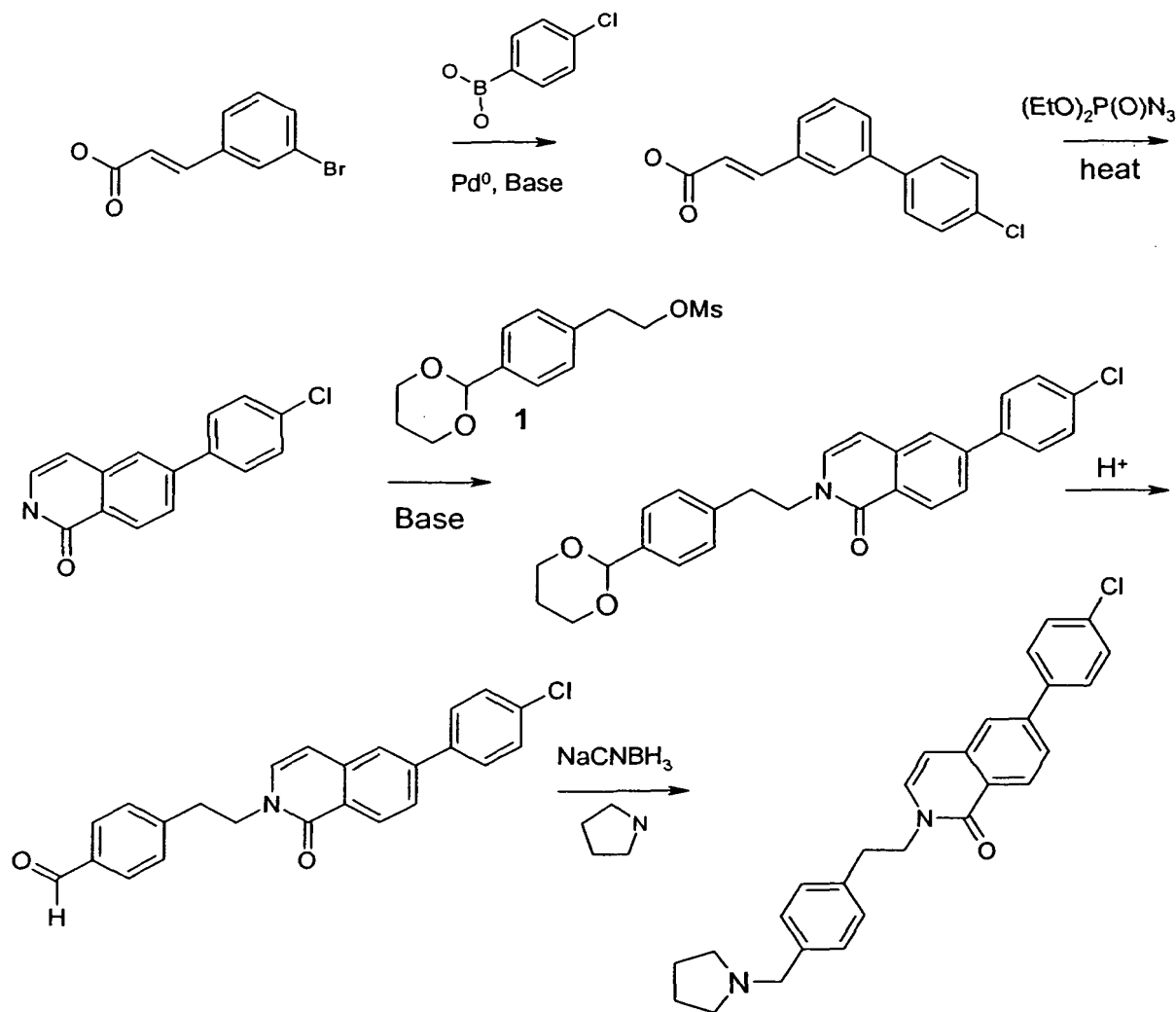
The isocyanate derivative Ib.2 is heated in a solvent optionally in the presence of a base such as for example tributylamine and forms the isoquinolone derivative of formula Ib.3. Preferably the reaction takes place in diphenylether in the region of the melting point. Heat sources which may be used are oil, metal baths or a microwave.

The reaction of the isoquinolone derivative of formula Ib.3 with the mesylate derivative of formula Ib.4 to form the isoquinolone derivative of formula Ib.5 is first carried out in a solvent in the presence of a base at temperatures between 0°C and 150°C. Advantageously the reaction of the isoquinolone derivative Ib.3 with the mesylate derivative of formula Ib.4 and sodium hydride in a molar ratio of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25$ takes place in DMF as solvent. The isoquinolone derivative of formula Ib.5 is first reacted in a solvent in the presence of an acid, in order to convert the acetal into the corresponding

aldehyde. This is converted into a compound of formula Ib in the presence of a hybrid converter, an amine and an acid in a solvent. Examples of hybrid converters include for example sodium triacetoxyborohydride, sodium borohydride and sodium cyanoborohydride. Advantageously the reaction of the aldehydes, liberated from the isoquinolone derivative Ib.5, with an amine and sodium cyanoborohydride in a molar ratio of $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 0.8 \pm 0.25$ takes place in methanol and acetic acid at temperatures of around 20°C.

The synthesis of isoquinolines of formula Ib, including the starting compounds and subsequent derivatisation to form the amine, will be illustrated by means of the following plan of synthesis of a specific compound, while the synthesis of the educt 1 can be inferred from the following Diagram 6 , in order to prepare phthalazinones (Diagram 8).

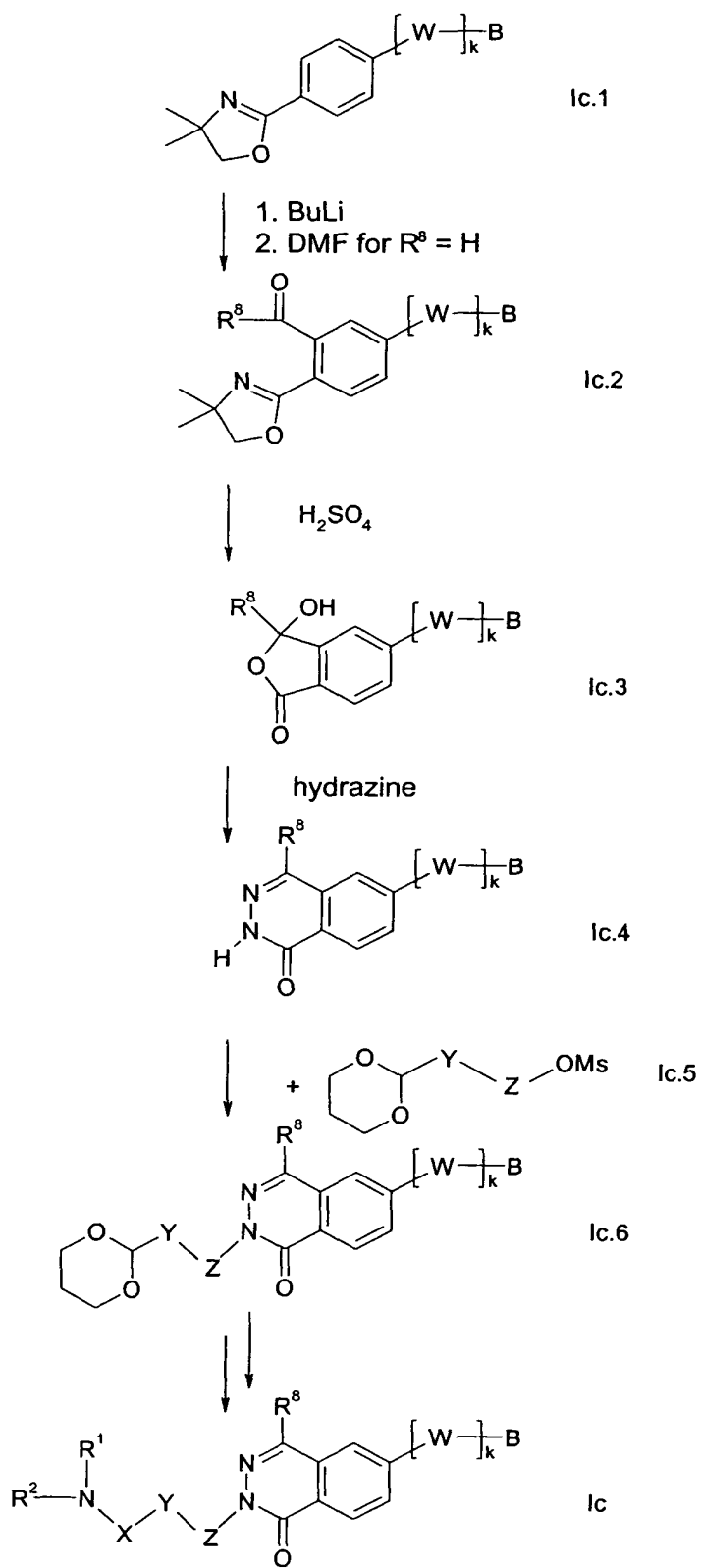
Reaction plan 6:



According to the third case in which Q denotes $-N=CR^8-$ (IIIc), a phthalazinone derivative of formula Ic.4 is reacted with an electrophilic compound of formula Ic.5 to form a phthalazinone derivative of formula Ic.6, which is further derivatised by known methods to form the compound of formula Ic. The phthalazinone derivative of formula Ic.4 for $R^8 = \text{hydrogen}$ is obtainable starting from the phenyloxazole derivative of formula Ic.1 by acylation to form an o-oxazolyl-benzaldehyde derivative of formula Ic.2 and subsequent cyclisation to form a 3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one derivative of formula Ic.3. The synthesis of the base substance was described by M. Napoletano et

al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002), 5-8. The reaction to form compounds of general formula Ic is illustrated in the following reaction plan 7, in which in the interests of clarity the substituents L^1 , L^2 , L^3 on the phenyl ring have been omitted.

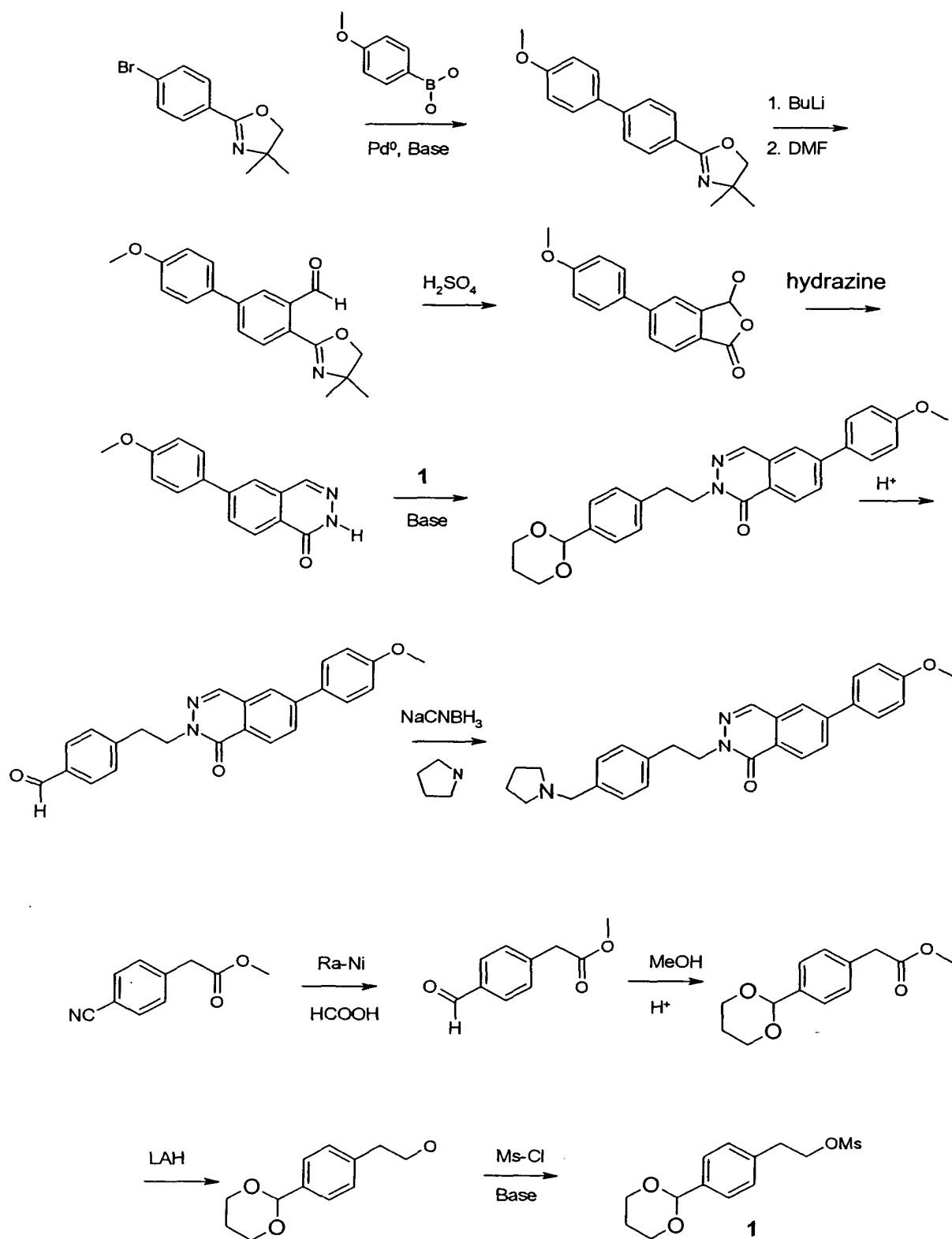
Reaction plan 7:



The above reaction sequence is described in more detail hereinafter: The oxazoline derivative Ic.1 is metallised using a suitable organometallic reagent and then reacted with a formaldehyde equivalent such as for example dimethylformamide or an orthoformate at temperatures between -70°C and 20°C , preferably at temperatures between -20°C and 0°C , to form a compound of formula Ic.2. Suitable solvents include for example dioxane, tetrahydrofuran or diethyl ether. By the action of aqueous sulphuric acid in a solvent such as for example ethanol at a temperature close to the boiling point of the solvent or mixture of solvents over a period of one to 24 hours, a compound of general formula Ic.3 may be obtained. The phthalazinone derivative of formula Ic.4 may be [verb omitted] by reacting a compound of formula Ic.2 with hydrazine derivative in acetic acid and optionally in a solvent. The synthesis to obtain the phthalazinone derivative of formula Ic is carried out analogously to the reactions as described for the synthesis of a compound of general formula Ib.

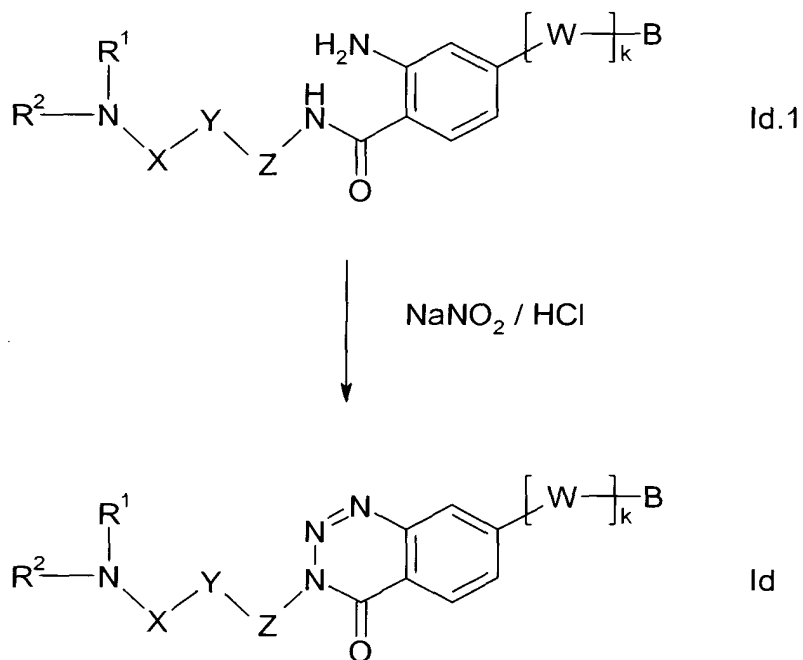
The synthesis of phthalazinone derivatives of formula Ic, particularly the starting compounds and the subsequent derivatisation, will now be illustrated with reference to a plan of synthesis 8 of a specific compound in which the abbreviations have the following meanings: LAH denotes lithium aluminium hydride, BuLi denotes n-butyllithium, DMF denotes dimethylformamide, MeOH is methanol and Ms-Cl is methanesulphonic acid chloride.

Reaction plan 8



According to the fourth case, in which Q denotes -N=N- (IIId), an o-amino-benzamide derivative of formula Id.1 is reacted in the presence of a suitable nitrite compound and an acid via a diazonium intermediate to form a benzotriazinone derivative of formula Id. The reaction is illustrated in the following reaction plan 9, in which in the interests of clarity the substituents L¹, L², L³ on the phenyl ring have been omitted.

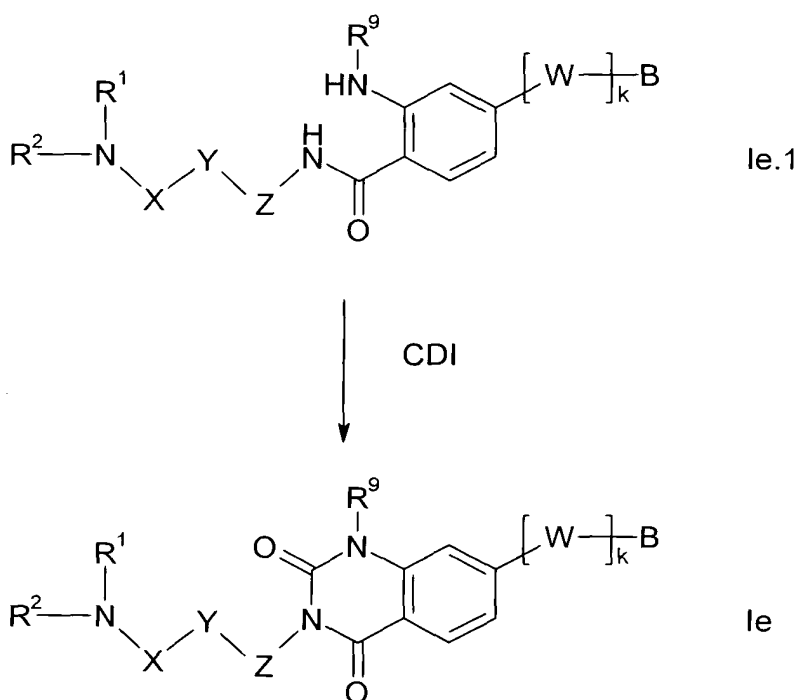
Reaction plan 9:



Preferably a compound of general formula Id.1 is reacted in a solvent such as for example methanol in the presence of an inorganic acid, for example hydrochloric acid, and a salt containing the nitrite ion at a temperature between $-10^{\circ}C$ and $30^{\circ}C$. Advantageously the reaction of the amino compound Id.1 with sodium nitrite in a molar ratio of $1 \pm 0.25 : 1,5 \pm 0.25$ takes place in methanol as solvent and in the presence of hydrochloric acid.

According to the fifth case, in which Q denotes $-\text{CO}-\text{NR}^9-$ (IIIe), an o-amino-benzamide derivative of formula Ie.1 is reacted in the presence of CDI to form a quinazolinedione derivative of formula Ie. CDI is added to the benzamide derivative of formula Ie.1 in a molar ratio of greater than or equal to 1 and the reaction is carried out at least partially in a temperature range of 35°C to 100°C , preferably in the region of the boiling temperature of the reaction mixture. The reaction is illustrated in the following reaction plan 10, in which in the interests of clarity the substituents L^1 , L^2 , L^3 on the phenyl ring have been omitted.

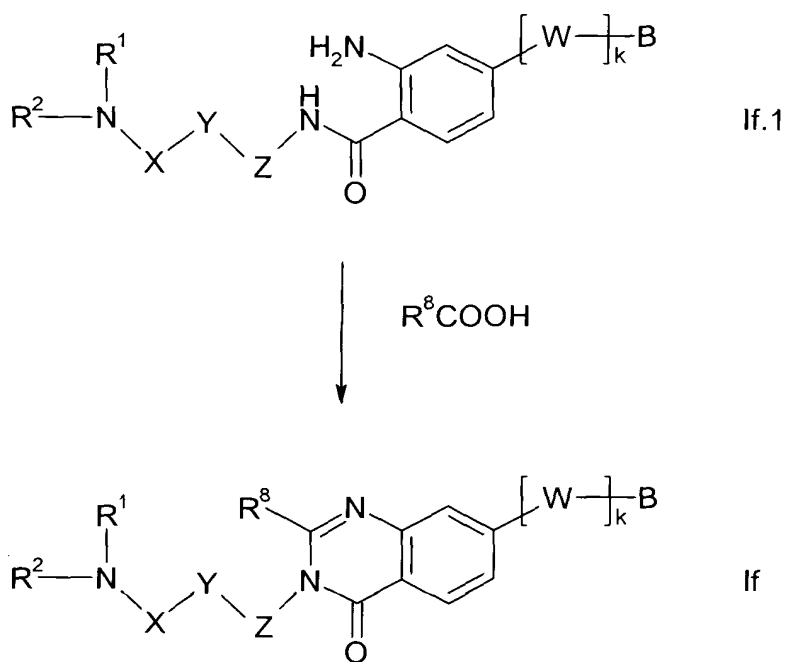
Reaction plan 10:



According to the sixth case, in which Q denotes $-\text{CR}^8=\text{N}-$ (IIIf), an o-amino-benzamide derivative of formula If.1 is reacted with a carboxylic acid R^8COOH and/or a corresponding activated carboxylic acid derivative to form the quinazolinone derivative of formula If. Suitable activated carboxylic acid derivatives are for example esters, ortho-esters, carboxylic acid chlorides and

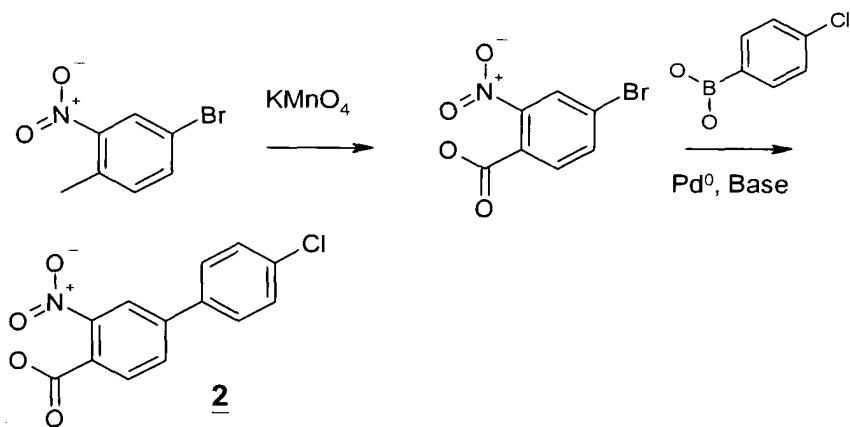
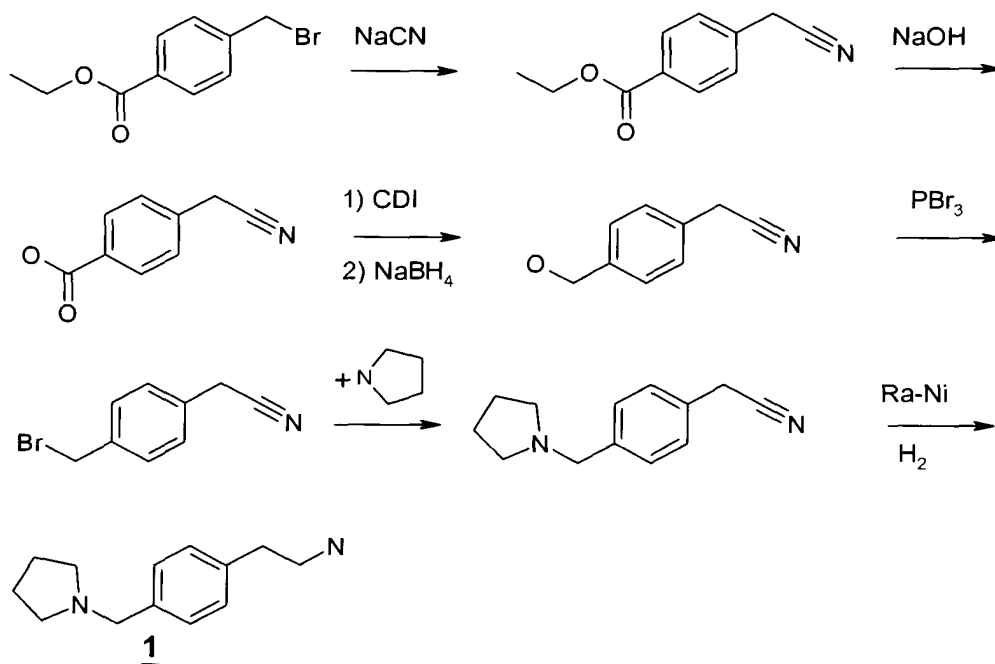
anhydrides. The optionally activated carboxylic acid is added to the carboxamide compound of formula If.1 in a molar ratio of greater than or equal to 1 and the reaction is at least partially carried out in a temperature range of 35°C to 100°C, preferably in the region of the boiling temperature of the reaction mixture. The reaction is illustrated in the following reaction plan 11, in which in the interests of clarity the substituents L^1 , L^2 , L^3 on the phenyl ring have been omitted.

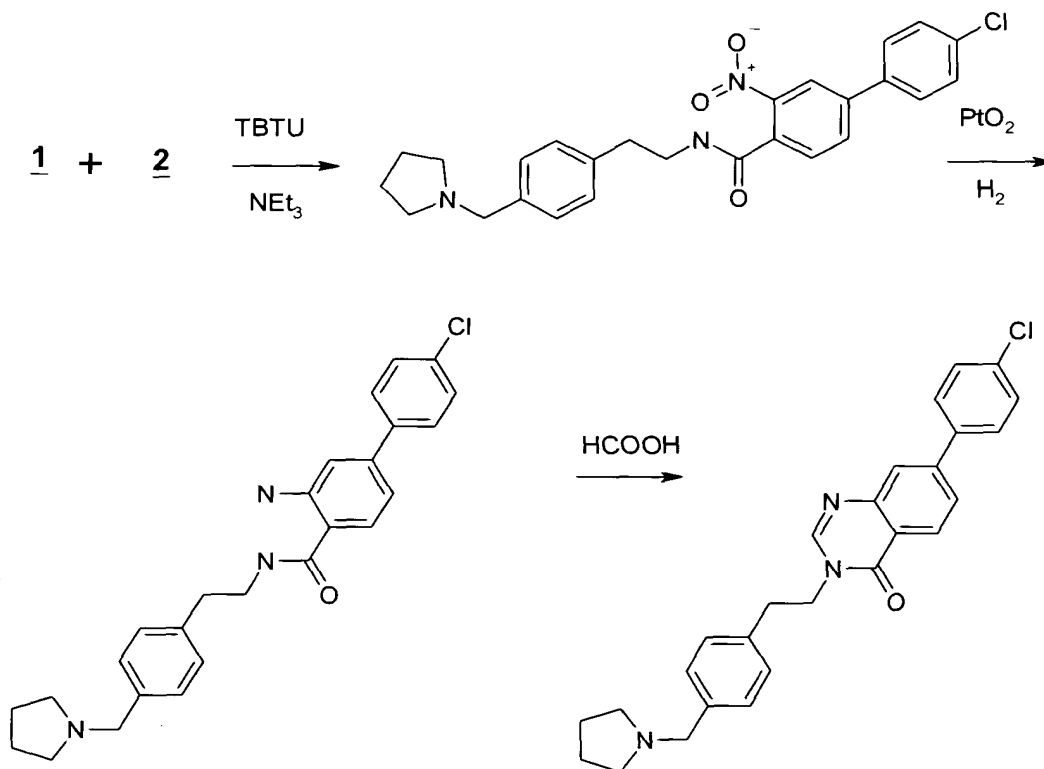
Reaction plan 11:



The synthesis of quinazolinone derivatives of formula If, particularly the starting compounds, will be illustrated with reference to a plan of synthesis 12 of a specific compound, in which the following abbreviations are used : CDI for carbonyldiimidazole, TBTU for 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate and NEt_3 for triethylamine. First the synthesis plans for the two starting compounds 1 and 2 are shown.

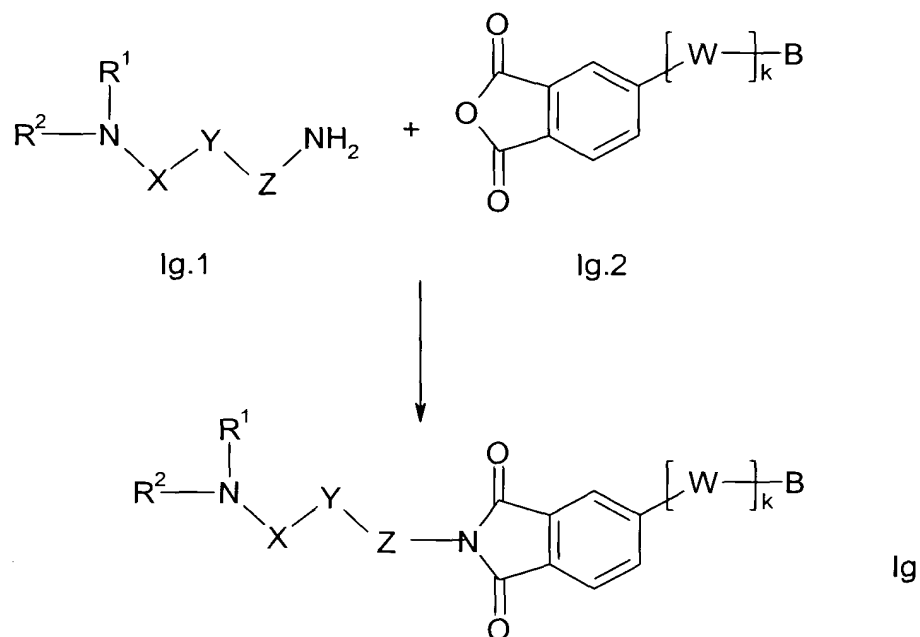
Reaction plan 12





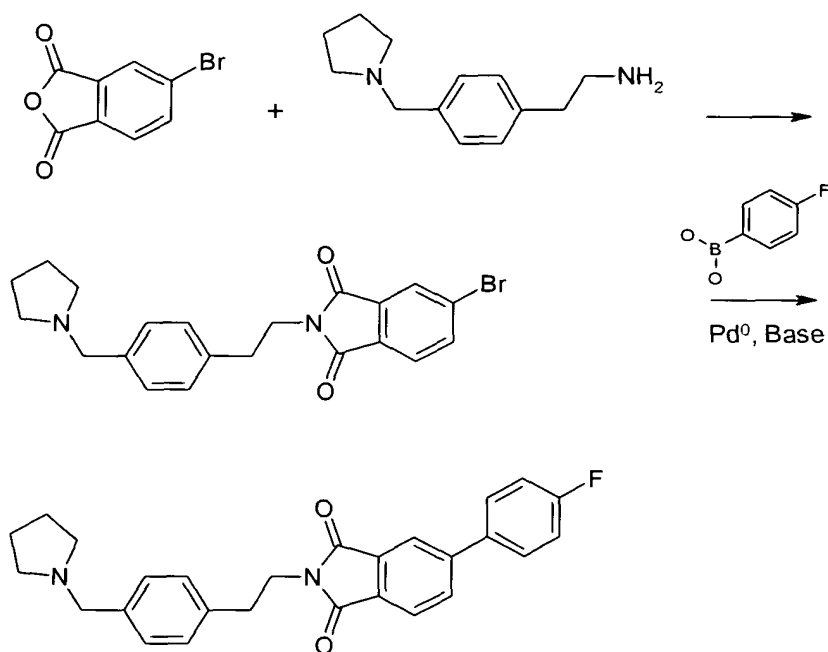
The starting compounds 1 and 2 are linked together via an amide link using TBTU. The nitro group in the ortho position to the amide bond obtained is reduced to form the amine in the presence of PtO_2 . Cyclisation to form the quinazolinone is carried out using a carboxylic acid, in this case formic acid.

According to the seventh case in which Q denotes $-\text{CO}-$ (IIIg), an isobenzofurandione derivative of formula Ig.2 is reacted with an amine compound of formula Ig.1 to form the isoindoldione derivative of formula Ig. The reaction is illustrated in the following reaction plan 13, in which in the interests of clarity the substituents L^1 , L^2 , L^3 on the phenyl ring have been omitted.



The isobenzofurandione derivative Ig.2 is reacted in a solvent such as for example acetic acid with an amine of general formula Ig.1 in a molar ratio of $1 \pm 0.25 : 1.5 \pm 0.25$. The temperature during the reaction is preferably the boiling temperature of the solvent.

The isoindoldione derivative of formula Ig may however also be obtained according to the following synthesis plan 14. The synthesis of an individual compound as shown can readily be applied to other compounds of formula Ig, optionally modified, by anyone skilled in the art. First of all, the isoindoldione function is obtained from an isobenzofurandione derivative, binding an amine, and then a further aryl group is added by Suzuki coupling in the presence of Pd[0] .



The possible methods described above for synthesising the compounds according to the invention may readily be modified and/or supplemented at least in their broad outline by the skilled man using known methods as described for example in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, with regard to the individual compounds which are to be synthesised.

In the reactions described above, any reactive groups present such as hydroxy, carboxy, amino or imino groups may be protected during the reaction by methods known from the literature by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction; the protecting groups conventionally used in peptide chemistry may be used, in particular. Information on this may be found in WO 98/11128 for example.

Stereoisomeric compounds of formula (I) may be separated in principle by conventional methods. The diastereomers may be separated on the basis of their different physico-chemical properties, e.g. by fractional crystallisation

from suitable solvents, by high pressure liquid or column chromatography, using chiral or preferably non-chiral stationary phases.

As already mentioned, the compounds of formula (I) may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically and pharmacologically acceptable salts thereof. These salts may be present on the one hand as physiologically and pharmacologically acceptable acid addition salts of the compounds of formula (I) with inorganic or organic acids. On the other hand, in the case of acidically bound hydrogen, the compound of formula (I) may also be converted by reaction with inorganic bases into physiologically and pharmacologically acceptable salts with alkali or alkaline earth metal cations as counter-ion. The acid addition salts may be prepared, for example, using hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid. Moreover, mixtures of the above mentioned acids may be used. To prepare the alkali and alkaline earth metal salts of the compound of formula (I) with acidically bound hydrogen the alkali and alkaline earth metal hydroxides and hydrides are preferably used, while the hydroxides and hydrides of the alkali metals, particularly sodium and potassium are preferred and sodium and potassium hydroxide are most preferred.

The compounds according to the present invention, including the physiologically acceptable salts, are effective as antagonists of the MCH receptor, particularly the MCH-1 receptor, and exhibit good affinity in MCH receptor binding studies. Pharmacological test systems for MCH-antagonistic properties are described in the following experimental section.

As antagonists of the MCH receptor the compounds according to the invention are advantageously suitable as pharmaceutical active substances for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or causally connected with MCH in some other way. Generally the

compounds according to the invention have low toxicity, they are well absorbed by oral route and have an intracerebral transitivity, particularly brain accessibility.

Therefore, MCH antagonists which contain at least one compound according to the invention, are particularly suitable in mammals, such as for example rats, mice, guinea pigs, hares, dogs, cats, sheep, horses, pigs, cattle, monkeys and also humans, for the treatment and/or prevention of symptoms and/or diseases which are caused by MCH or are otherwise causally connected with MCH.

Diseases caused by MCH or otherwise causally connected with MCH are particularly metabolic disorders, such as for example obesity, and eating disorders, such as for example bulimia, anorexia and hyperphagia. The indication obesity includes in particular exogenic obesity, hyperinsulinaemic obesity, hyperplasmic obesity, hyperphyseal adiposity, hypoplasmic obesity, hypothyroid obesity, hypothalamic obesity, symptomatic obesity, infantile obesity, upper body obesity, alimentary obesity, hypogonadal obesity and central obesity.

In addition, the diseases caused by MCH or otherwise causally connected with MCH also include hyperlipidaemia, cellulitis, fatty accumulation, malignant mastocytosis, systemic mastocytosis, emotional disorders, affectivity disorders, depression, anxiety states, reproductive disorders, memory disorders, forms of dementia and hormonal disorders.

Compounds according to the invention are also suitable as active substances for the prevention and/or treatment of illnesses and/or disorders which accompany obesity, particularly diabetes, especially type II diabetes, complications of diabetes including diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, etc., insulin resistance, pathological glucose tolerance,

cardiovascular diseases, particularly arteriosclerosis and high blood pressure, and gonitis.

MCH antagonists and formulations according to the invention may advantageously be used in combination with a dietary therapy, such as for example a dietary diabetes treatment, and exercise.

The dosage required to achieve such an effect is conveniently, by intravenous or subcutaneous route, 0.001 to 30 mg/kg of body weight, preferably 0.01 to 5 mg/kg of body weight, and by oral or nasal route or by inhalation, 0.01 to 50 mg/kg of body weight, preferably 0.1 to 30 mg/kg of body weight, in each case 1 to 3 x daily.

For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances as described hereinafter, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, granules, solutions, emulsions, syrups, aerosols for inhalation, ointments or suppositories.

For the above mentioned combinations it is possible to use as additional active substances particularly those which for example potentiate the therapeutic effect of an MCH antagonist according to the invention in terms of one of the indications mentioned above and/or which make it possible to reduce the dosage of an MCH antagonist according to the invention.

Preferably one or more additional active substances are selected from among

- active substances for the treatment of diabetes,

- active substances for the treatment of diabetic complications,
- active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists,
- active substances for the treatment of high blood pressure,
- active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis,
- active substances for the treatment of arthritis,
- active substances for the treatment of anxiety states,
- active substances for the treatment of depression.

The above mentioned categories of active substances will now be explained in more detail by means of examples.

Examples of active substances for the treatment of diabetes are insulin sensitisers, insulin secretion accelerators, biguanides, insulins, α -glucosidase inhibitors, β 3 adreno-receptor agonists.

Insulin sensitisers include pioglitazone and its salts (preferably hydrochloride), troglitazone, rosiglitazone and its salts (preferably maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin secretion accelerators include sulphonylureas, such as for example tolbutamide, chloropropamide, trazamide, acetohexamide, glydlopyramide and its ammonium salts, glibenclamide, gliclazide, glimepiride. Further examples of insulin secretion accelerators are repaglinide, nateglinide, mitiglinide (KAD-1229) and JTT-608.

Biguanides include metformin, buformin and phenformin.

Insulins include those obtained from animals, particularly cattle or pigs, semisynthetic human insulins which are synthesised enzymatically from

insulin obtained from animals, human insulin obtained by genetic engineering, e.g. from *Escherichia coli* or yeasts. Moreover, the term insulin also includes insulin-zinc (containing 0.45 to 0.9 percent by weight of zinc) and protamine-insulin-zinc obtainable from zinc chloride, protamine sulphate and insulin. Insulation may also be obtained from insulin fragments or derivatives (for example INS-1, etc.).

Insulin may also include different kinds, e.g. with regard to the onset time and duration of effect ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), which are selected depending on the pathological condition of the patient.

α -Glucosidase inhibitors include acarbose, voglibose, miglitol, emiglitate.

β_3 Adreno receptor agonists include AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Active substances for the treatment of diabetes other than those mentioned above include ergoset, pramlintide, leptin, BAY-27-9955 as well as glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, dipeptidyl protease inhibitors, glipazide, glyburide.

Active substances for the treatment of diabetic complications include for example aldose reductase inhibitors, glycation inhibitors and protein kinase C inhibitors.

Aldose reductase inhibitors are for example tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, SNK-860, zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

An example of a glycation inhibitor is pimagedine.

Protein Kinase C inhibitors are for example NGF, LY-333531.

Active substances other than those mentioned above for the treatment of diabetic complications include alprostadil, thiapride hydrochloride, cilostazol, mexiletine hydrochloride, ethyl eicosapentate, memantine, pimagedine (ALT-711).

Active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists, include lipase inhibitors and anorectics.

A preferred example of a lipase inhibitor is orlistat.

Examples of preferred anorectics are phentermine, mazindol, dexfenfluramine, fluoxetine, sibutramine, baiamine, (S)-sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Active substances other than those mentioned above for the treatment of obesity include lipstatin.

Moreover for the purposes of this application the active substance group of anti-obesity active substances also includes the anorectics, of which the β_3 agonists, thyromimetic active substances and NPY antagonists should be emphasised. The scope of the anti-obesity/anorectic active substances which are preferred here is indicated by the following additional list, by way of example: phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a cholecystokinin-A (hereinafter referred to as CCK-A) agonist, a monoamine reuptake inhibitor (such as for example sibutramine), a sympathomimetic active substance, a serotonergic active substance (such as for example dexfenfluramine or fenfluramine), a dopamine antagonist (such as for example bromocriptine), a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or

mimetic, an analogue of melanocyte-stimulating hormone, a cannabinoid receptor antagonist, an MCH antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as leptin), a leptin analogue, a leptin receptor agonist, a galanine antagonist, a GI lipase inhibitor or reducer (such as for example orlistat). Other anorectics include bombesin agonists, dehydroepiandrosterone or its analogues, glucocorticoid receptor agonists and antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, agonists of the Glucagon-like Peptide-1 receptor, such as for example exendin and ciliary neurotrophic factors, such as for example axokines.

Active substances for the treatment of high blood pressure include inhibitors of angiotensin converting enzyme, calcium antagonists, potassium channel openers and angiotensin II antagonists.

inhibitors of angiotensin converting enzyme include captopril, enalapril, alacepril, delapril (hydrochloride), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipine (hydrochloride).

Examples of calcium antagonists are nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine.

Potassium channel openers include levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II antagonists include telmisartan, losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbeartan, CS-866, E4177.

Active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis, include HMG-CoA reductase inhibitors, fibrate compounds.

HMG-CoA reductase inhibitors include pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, lipantil, cerivastatin, itavastatin, ZD-4522 and their salts.

Fibrate compounds include bezafibrate, ciprofibrate, clofibrate and simfibrate.

Active substances for the treatment of arthritis include ibuprofen.

Active substances for the treatment of anxiety states include chlordiazepoxide, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam.

Active substances for the treatment of depression include fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, paroxetine, sertraline.

The dosage for these active substances is conveniently 1/5 of the lowest normal recommended dose up to 1/1 of the normal recommended dose.

The Examples that follow are intended to illustrate the invention:

Preliminary remarks:

As a rule, melting points, IR, UV, ¹H-NMR and/or mass spectra have been obtained for the compounds prepared. Unless otherwise stated the R_f values were determined using ready-made silica gel 60 TLC plates F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1.05714) without chamber saturation. The HPLC data specified were measured under the parameters indicated below: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flow: 0.8 mL / min; injection volume: 5 µL; detection at 254 nm.

If there is no specific information as to the configuration, it is not clear whether there are pure enantiomers or whether partial or even total racemisation has taken place.

The following abbreviations are used above and hereinafter:

BOC-anhydride	tert.-butoxycarbonyl-anhydride
CDI	carbonyldiimidazole
CDT	1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazole)
DMF	dimethylformamide
ethyl acetate	ethyl acetate
ether	diethyl ether
HOBt	1-hydroxybenzotriazole-hydrate
Hünig base	N,N-diisopropyl-ethylamine
Me	methyl
MeOH	methanol
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate
THF	tetrahydrofuran
eq.	equivalent
calc.	calculated
find.	found

General working method I (TBTU coupling):

Triethylamine (1.5 eq.) and TBTU (1.0 eq.) are added successively to a solution of carboxylic acid (1.0 eq.) in THF or DMF. Depending on the carboxylic acid the mixture is stirred for 10 min to 12 h between ambient temperature and 40°C before the amine (1.0 eq.) is added. The reaction is stirred for 30 min to 2 h between ambient temperature and 40°C, before semisaturated NaHCO₃ solution is added. After extraction of the aqueous phase with ethyl acetate the organic phase is dried over magnesium sulphate. The solvent is removed using the rotary evaporator; further purification is

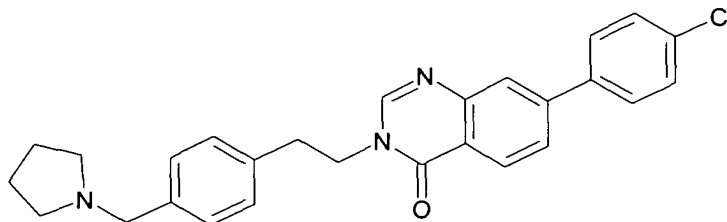
carried out by column chromatography. The reaction may also be carried out in a Chemspeed automatic synthesiser.

General working method II (CDT coupling):

CDT (1 eq.) is added to a solution of the primary amine (1.0 eq.) in DMF (1 mmol/mL) at 0°C and the mixture is stirred at 0°C for a further 30 min. The reaction is heated to 25°C and triethylamine (3 eq.) is added. Then the secondary amine (1.0 eq.) in DMF (0.25 mmol/mL) is added and the reaction solution is heated to 60 to 80°C for 30 min to 3 h. DMF is removed in vacuo and the residue is taken up with dichloromethane and 5%-Na₂CO₃ solution or with water and *tert*-butylmethyl ether. The organic phase is extracted with water and the solvent is removed using the rotary evaporator optionally after drying over magnesium sulphate; further purification is carried out by column chromatography or crystallisation. The reaction may also be carried out in a Chemspeed automatic synthesiser.

Example 1.1:

7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.1.a. 4-Bromo-2-nitro-benzoic acid

To a reaction mixture of 82 g (0.379 mol) 4-bromo-2-nitro-toluene in 700 ml of pyridine and 500 ml of water are added batchwise 174.5 g (1.104 mol) of potassium permanganate within eight hours. The reaction mixture is stirred for 12 hours at 60°C. Then a further 20 g (0.092 mol) of 4-bromo-2-nitro-toluene, 50 ml of pyridine and 30 g (0.189 mol) of potassium permanganate are added one after another. The reaction mixture is stirred for 12 hours at 60°C, combined with 200 ml of ethanol and refluxed for 30 minutes. Then the reaction mixture is filtered hot and the filtrate is evaporated down in the rotary evaporator. The residue remaining is made alkaline with 10 % sodium hydroxide solution and extracted with diethyl ether. The aqueous phase is separated off and acidified with dilute hydrochloric acid. The crystals formed are filtered off, washed with water, azeotropically dried with tetrahydrofuran and stirred with diisopropylether.

Yield: 37 g (32.8 % of theory)

C₇H₄BrNO₄ (M= 246.018)

calc.: molar peak (M+Na)⁺: 268/270

find. : molar peak (M+Na)⁺: 268/270

R_f value: 0.46 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 8:2:0.1)

1.1.b. 4'-Chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

0.288 g (0.25 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium, 1.25 g (7.99 mmol) of 4-chloro-phenyl-boric acid in 30 ml of methanol and 2.31 g (21.7

mmol) of sodium carbonate in 14 ml of water are added one after another to a solution of 1.92 g (7.81 mmol) of 4-bromo-2-nitro-benzoic acid in 30 ml dioxane. The reaction mixture is heated to 110°C in a microwave at 300 Watt for one hour. Then the reaction mixture is evaporated down in the rotary evaporator, the residue is taken up in water and adjusted to pH 3 with 1 M hydrochloric acid. The aqueous solution is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulphate, the solvent is distilled off using the rotary evaporator and the residue is stirred with diisopropylether.

Yield: 2.04 g (93.9 % of theory)

$C_{13}H_8ClNO_4$ (M= 277.666)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 276

fn. : molar peak (M-H)⁻: 276

R_f value: 0.5 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.1.c. Ethyl 4-cyanomethyl-benzoate

To a solution of 147.5 g (2.263 mol) of potassium cyanide in 250 ml of hot water is added dropwise a solution of 500 g (2.057 mol) of ethyl 4-bromomethyl-benzoate in 1000 ml of ethanol. The reaction mixture is refluxed for one hour and stirred for 12 hours at ambient temperature. A further 73.7 g (0.5 mol) of potassium cyanide are added and the mixture is refluxed for two hours. The solid in the reaction mixture is filtered off and the filtrate is filtered through a mixture of silica gel and activated charcoal. The filtrate obtained is evaporated down and the residue is poured onto 1000 ml of water. The aqueous solution is extracted with *tert*-butylmethylether and the organic phase is extracted three times with water. Then the organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is distilled off using the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate 8:2).

Yield: 164.46 g (42.2 % of theory)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (M= 189.216)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 190 fn. : molar peak (M+H)⁺: 190

R_f value: 0.3 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 8:2)

1.1.d. 4-Cyanomethyl-benzoic acid

A solution of 10 g (53 mmol) of ethyl 4-cyanomethyl-benzoate and 2.02 ml of a 1 M sodium hydroxide solution in 100 ml of ethanol is refluxed for one hour. Then the reaction solution is evaporated down and the residue is combined with ice water. Concentrated hydrochloric acid is added dropwise to the reaction solution until no more precipitate is formed. The precipitate is filtered off, washed twice with water and dried.

Yield: 4.7 g (55 % of theory)

$C_9H_7NO_2$ (M= 161.162)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 160

find. : molar peak (M-H)⁻: 160

1.1.e. (4-hydroxymethyl-phenyl)-acetonitrile

5.17 g (32 mmol) of CDI are added to a solution of 4.7 g (29 mmol) of 4-cyanomethyl-benzoic acid in 250 ml of tetrahydrofuran and stirred until the development of gas has ended. This reaction mixture is added dropwise to a solution of 3.29 g (87 mmol) of sodium borohydride in 200 ml of water in such a way that the temperature does not exceed 30°C. It is stirred for two hours and the reaction mixture is adjusted to pH 3-4 with potassium hydrogen sulphate solution. Then it is extracted with ethyl acetate, the organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is separated off using the rotary evaporator.

Yield: 2.6 g (60.9 % of theory)

C_9H_9NO (M= 147.178)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 146

find. : molar peak (M-H)⁻: 146

1.1.f. (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile

0.86 ml (9 mmol) of phosphorus tribromide are added dropwise at 0°C to a solution of 2.6 g (17.66 mmol) of (4-hydroxymethyl-phenyl)-acetonitrile in 25 ml *tert*-butylmethylether. After the end of the reaction the reaction mixture is

combined with water at ambient temperature, the organic phase is separated off and extracted successively with sodium hydrogen carbonate solution and water. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is distilled off using the rotary evaporator.

Yield: 2.9 g (78.1 % of theory)

C_9H_8BrN (M= 210.075)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 209/211

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 209/211

1.1.g. (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

0.446 ml (5.44 mmol) of pyrrolidine and 1.366 g (9.882 mmol) of potassium carbonate are added to 20 ml of dimethylformamide. While stirring 1.038 g (4.941 mmol) of (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile are added and the mixture is stirred for 12 hours at ambient temperature. The reaction mixture is evaporated down in the rotary evaporator and the residue is extracted with ethyl acetate and water. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 0.732 g (74 % of theory)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200.286)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 201

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 201

R_f value: 0.5 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.1.h 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

A reaction mixture of 0.73 g (3.66 mmol) of (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile and 0.1 g of Raney nickel in 25 ml of methanolic ammonia solution is hydrogenated for 9h at 50°C and 3 bar hydrogen.

Yield: 0.72 g (96.4 % of theory)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204.31)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 205

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 205

R_f value: 0.23 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.1.i. 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

A solution of 0.4 (1.44 mmol) of 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid, 0.29g (1.44 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine, 0.46 g (1.44 mmol) of TBTU, 0.19 g (1.44 mmol) of HOBT and 0.42 ml (3 mmol) of triethylamine in 30 ml of tetrahydrofuran is stirred for 14 hours at ambient temperature. The reaction mixture is evaporated down in the rotary evaporator, extracted with water and ethyl acetate and dried over magnesium sulphate. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/ methanol/ ammonia= 90:10:1).

Yield: 0.47 g (70.3 % of theory)

C₂₆H₂₆ClN₃O₃ (M= 463.96)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 464/466

fd. : molar peak (M+H)⁺: 464/466

R_f value: 0.36 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.1.j. 4'-Chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

A reaction mixture of 0.47 g (1.01 mmol) of 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide and 0.1 g of Raney nickel in 50 ml of methanolic ammonia solution is hydrogenated for 24 hours at 20°C and 3 bar hydrogen. The crude product is further reacted without purification.

Yield: 0.46 g crude

C₂₆H₂₈ClN₃O (M= 433.98)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 434/436

fd. : molar peak (M+H)⁺: 434/436

R_f value: 0.34 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.1.k. 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one

0.46 g (1.06 mmol) of 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide and 5 ml of formic acid are stirred for 3h at ambient temperature and 2h at 100°C. The reaction mixture is combined with water, made alkaline with 6N sodium hydroxide solution and the precipitate is suction filtered. The precipitate is taken up in dichloromethane and dried over magnesium sulphate. The solvent is distilled off using the rotary evaporator and the residue is triturated with diisopropylether.

Yield: 0.3 g (64.6 % of theory)

melting point: 178-179°C

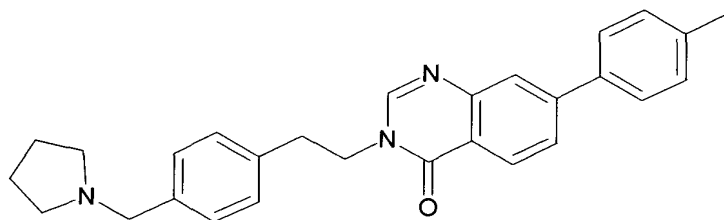
C₂₇H₂₆ClN₃O (M= 443.98)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 444

find. : molar peak (M+H)⁺: 444

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.2: 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3H-quinazolin-4-one



1.2.a. 4'-methyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 4-methyl-phenyl-boric acid.

Yield: 1.48 g (70.8 % of theory)

C₁₄H₁₁NO₄ (M= 257.24)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 256

found. : molar peak (M-H)⁻: 256

R_f value: 0.54 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.2.b. 4'-methyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-methyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.51 g (78.3 % of theory)

C₂₇H₂₉N₃O₃ (M= 443.55)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 444

found. : molar peak (M+H)⁺: 444

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.2.c. 4'-methyl-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.j from 4'-methyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.2 g (69.2 % of theory)

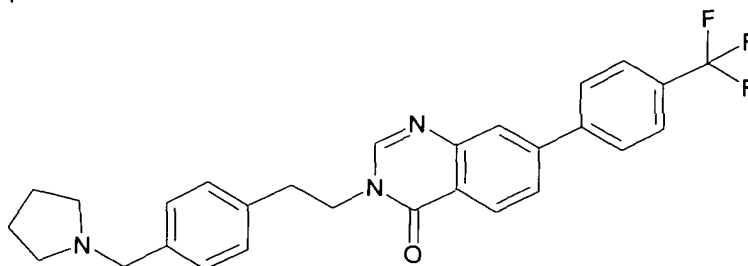
C₂₈H₃₁N₃O (M= 413.56)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 414

found. : molar peak (M+H)⁺: 414

R_f value: 0.36 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.3: 3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3H-quinazolin-4-one



1.3.a. 4'-trifluoromethyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 4-trifluoromethyl-phenyl-boric acid.

Yield: 1.24 g (49 % of theory)

$C_{14}H_8F_3NO_4$ (M= 311.21)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 310

find. : molar peak (M-H)⁻: 310

R_f value: 0.3 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.3.b. 4'-trifluoromethyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-trifluoromethyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.36 g (49.3 % of theory)

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_3$ (M= 497.52)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 498

find. : molar peak (M+H)⁺: 498

R_f value: 0.3 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.3.c. 4'-trifluoromethyl-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

A reaction mixture of 0.1 g (0.2 mmol) of 4'-trifluoromethyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide and 0.08 g platinum oxide in 50 ml ethyl acetate is hydrogenated at 20°C for 2.5h. The catalyst is filtered off. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/ methanol/ammonia= 90:10:1).

Yield: 0.06 g (63.8 % of theory)

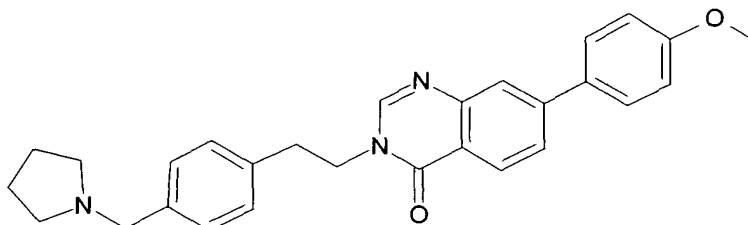
$C_{27}H_{28}N_3N_3O$ (M= 467.53)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 468

find. : molar peak (M+H)⁺: 468

R_f value: 0.46 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.4: 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.4.a. 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 4-methoxy-phenyl-boric acid.

Yield: 0.38 g (48.9 % of theory)

C₁₄H₁₁NO₅ (M= 273.24)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 272

find. : molar peak (M-H)⁻: 272

R_f value: 0.39 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.4.b. 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.j from 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.23 g (57 % of theory)

C₂₇H₂₉N₃O₄ (M= 459.55)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 460

find. : molar peak (M+H)⁺: 460

R_f value: 0.48 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.4.c. 4'-methoxy-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.09 g (42 % of theory)

$C_{27}H_{31}N_3O_2$ (M= 429.56)

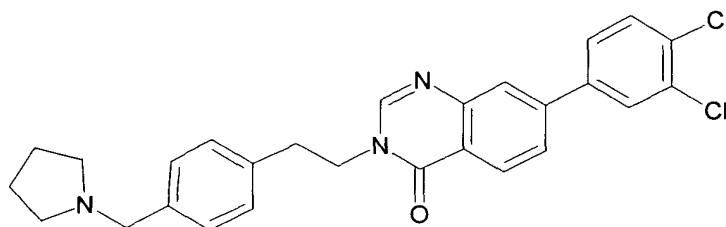
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 430

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 430

R_f value: 0.44 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.5:

7-(3,4-dichloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one



1.5.a. 3',4'-dichloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 3,4-dichloro-phenyl-boric acid.

Yield: 0.72 g (28.4 % of theory)

$C_{13}H_7Cl_2NO_4$ (M= 312.11)

calc.: molar peak $(M-H)^-$: 310/312/314

fn. : molar peak $(M-H)^-$: 310/312/314

R_f value: 0.39 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.5.b. 3',4'-dichloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 3',4'-dichloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.47 g (64.2 % of theory)

$C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M= 498.41)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 498/500/502

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 498/500/502

R_f value: 0.24 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.5.c. 3',4'-dichloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 3',4'-dichloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.11 g (25 % of theory)

$C_{26}H_{27}Cl_2N_3O$ (M= 468.43)

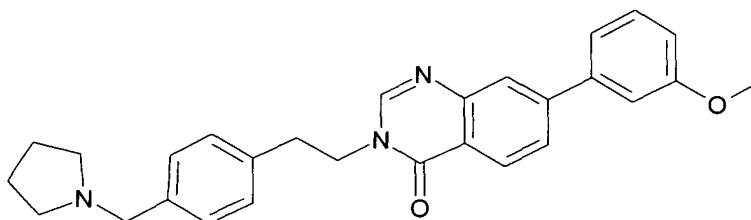
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 468/470/472

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 468/470/472

R_f value: 0.46 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.6:

7-(3-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one



1.6.a. 3'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 3-methoxy-phenyl-boric acid.

Yield: 0.39 g (73.6 % of theory)

$C_{14}H_{11}NO_5$ (M= 273.24)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 274

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 274

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.6.b. 3'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 3'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.39 g (57 % of theory)

C₂₇H₂₉N₃O₄ (M= 459.55)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 460

fn. : molar peak (M+H)⁺: 460

R_f value: 0.23 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.6.c. 3'-methoxy-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.j from 3'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.11 g (30.6 % of theory)

C₂₇H₃₁N₃O₂ (M= 429.56)

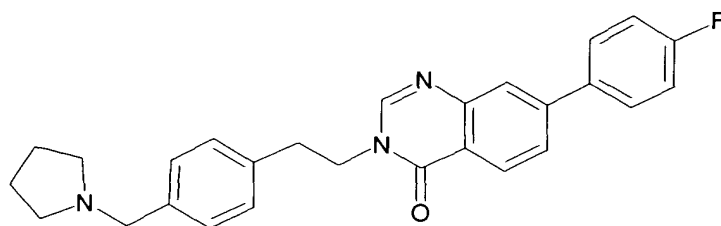
calc.: molar peak (M+H)⁺: 430

fn. : molar peak (M+H)⁺: 430

R_f value: 0.36 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.7:

7-(4-fluoro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.7.a. 4'-fluoro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 4-fluoro-phenyl-boric acid.

Yield: 1.3 g (61.2 % of theory)

$C_{13}H_8FNO_4$ (M= 261.21)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 260

find. : molar peak (M-H)⁻: 260

R_f value: 0.34 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.7.b. 4'-fluoro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-fluoro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.38 g (57.8 % of theory)

$C_{26}H_{26}FN_3O_3$ (M= 447.51)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 448

find. : molar peak (M+H)⁺: 448

R_f value: 0.24 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.7.c. 4'-fluoro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-fluoro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.06 g (32 % of theory)

$C_{26}H_{28}FN_3O$ (M= 417.53)

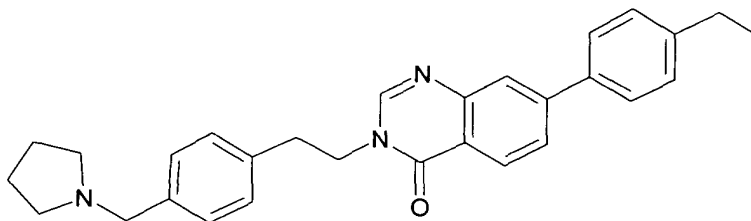
calc.: molar peak (M+H)⁺: 418

find. : molar peak (M+H)⁺: 418

R_f value: 0.63 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.8:

7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.8.a. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid

Prepared analogously to Example 1.1.b from 4-bromo-2-nitro-benzoic acid and 4-vinyl-phenyl-boric acid.

Yield: 0.58 g (53 % of theory)

C₁₅H₁₁NO₄ (M= 269.25)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 268

fd. : molar peak (M-H)⁻: 268

R_f value: 0.39 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1:0.1)

1.8.b. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.38 g (56.8 % of theory)

C₂₈H₂₉N₃O₃ (M= 455,56)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 456

fd. : molar peak (M+H)⁺: 456

R_f value: 0.21 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

1.8.c. 4'-ethyl-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Novo Nordisk A/S

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide.

Yield: 0.15 g (63.9 % of theory)

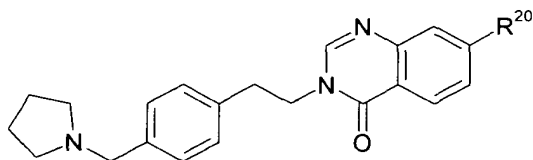
$C_{28}H_{33}N_3O$ (M= 427.59)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 428

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 428

R_f value: 0.47 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

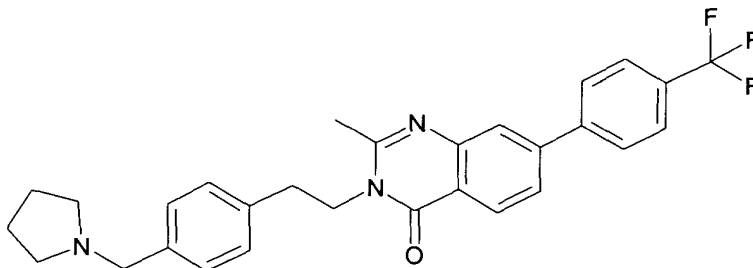
The following compounds were prepared analogously to Example 1.1.k:



Example	R1	educt	empirical formula	mass spectrum	mp [°C]	R _f value
1.1	4-chloro-phenyl	1.1.k	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O	444 [M+H] ⁺	178-179	0.35 (A)
1.2	4-methyl-phenyl	1.2.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O	424 [M+H] ⁺	157-158	0.36 (A)
1.3	4-trifluoromethyl-phenyl	1.3.c	C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O	478 [M+H] ⁺	179-181	0.4 (A)
1.4	4-methoxy-phenyl	1.4.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	440 [M+H] ⁺	143-144	0.37 (A)
1.5	3,4-dichloro-phenyl	1.5.c	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O	478/80/82 [M+H] ⁺	148-149	0.36 (A)
1.6	3-methoxy-phenyl	1.6.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	440 [M+H] ⁺	wax	0.14 (A)
1.7	4-fluoro-phenyl	1.7.c	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O	428 [M+H] ⁺	160-161	0.45 (A)
1.8	4-ethyl-phenyl	1.8.c	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	438 [M+H] ⁺	165-166	0.37 (A)

R_f value: A= (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.9



1.9.a 7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one

A solution of 0.07 g (0.15 mmol) of 4'-trifluoromethyl-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide (cf. Example 1.3.c) in 4 ml acetic acid and 0.028 ml (0.3 mmol) of acetic anhydride is refluxed for 12 hours. The reaction solution is diluted with water, adjusted to pH 8 with dilute sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over magnesium sulphate. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/methanol/ammonia 90:10:1)

Yield: 0.008 g (11 % of theory)

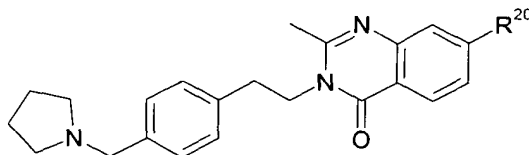
C₂₉H₂₈F₃N₃O (M= 491.56)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 492

find. : molar peak (M+H)⁺: 492

R_f value: 0.36 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

The following compounds were prepared analogously to Example 1.9.a:



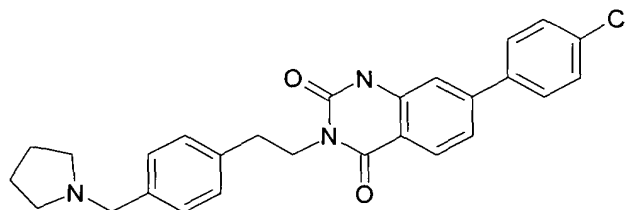
Example	R1	educt	empirical formula	mass spectrum	mp [°C]	R _f value
1.9	4-trifluoromethyl-phenyl	1.3.c	C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O	492 [M+H] ⁺	wax	0.36 (A)
1.10	4-methyl-phenyl	1.2.c	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	437 [M+H] ⁺	wax	0.66 (A)
1.11	4-chloro-phenyl	1.1.j	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/60 [M+H] ⁺	160-163	0.40 (A)

R_f value: A= (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)

Example 1.10: 2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-p-tolyl-3H-quinazolin-4-one

Example 1.11: 7-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one

Example 1.12



1.12.a 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1H-quinazolin-2,4-dione

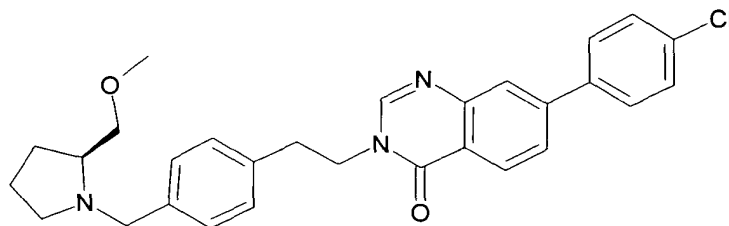
A reaction mixture of 0.3 g (0.69 mmol) of 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide (cf. Example 1.1.j) and 0.1 g (0.65 mmol) of CDI in 50 ml of tetrahydrofuran is refluxed for 24 hours. Then a further 0.1 g CDI are added and the reaction mixture is refluxed for a further 24 hours. The reaction mixture is evaporated down in the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/methanol/ammonia 60:1:0.1)
Yield: 0.2 g (62.9 % of theory)

Novo Nordisk A/S

melting point: 274-276°C

 $C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459.98)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 460/462fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 460/462 R_f value: 0.1 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 50:1:0.1)**Example 1.13:**

7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-quinazolin-4-one



1.13.a [4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from 2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidine and (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile.

Yield: 0.9 g (51.6 % of theory)

 $C_{15}H_{20}N_2O$ (M= 244.33)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 245fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 245 R_f value: 0.3 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate 1:1)

1.13.b 2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from [4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile

Yield: 0.5 g (54.7 % of theory)

 $C_{15}H_{24}N_2O$ (M= 248.37)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 249fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 249

R_f value: 0.3 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.13.c 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamine.

Yield: 0.5 g (54.7 % of theory)

C₂₈H₃₀Cl N₃O₄ (M= 508.02)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 508/510

fn. : molar peak (M+H)⁺: 508/510

R_f value: 0.6 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.13.d 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amide.

Yield: 0.24 g (51 % of theory)

C₂₈H₃₂Cl N₃O₂ (M= 478.03)

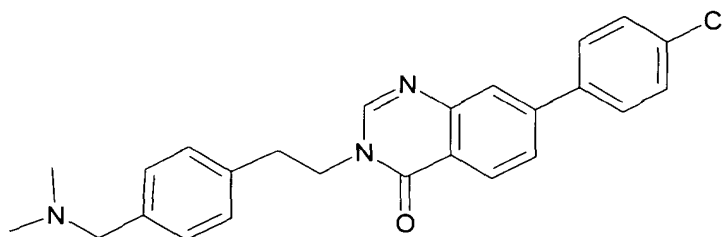
calc.: molar peak (M+H)⁺: 478/480

fn. : molar peak (M+H)⁺: 478/480

R_f value: 0.2 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 10:1:0.1)

Example 1.14:

7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.14.a (4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from dimethylamine and (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile.

Yield: 1.0 g (30 % of theory)

$C_{11}H_{14}N_2$ (M= 174.24)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 175

find. : molar peak (M+H)⁺: 175

R_f value: 0.2 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate 1:1)

1.14.b 2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from (4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitrile

Yield: 1.0 g crude

$C_{11}H_{18}N_2$ (M= 178.28)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 179

find. : molar peak (M+H)⁺: 179

R_f value: 0.2 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.14.c 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine

Yield: 0.5 g (63.4 % of theory)

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ (M= 437.93)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 438/440

found. : molar peak (M+H)⁺: 438/440

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.14.d 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Yield: 0.2 g (43 % of theory)

C₂₄H₂₆Cl N₃O (M= 407.94)

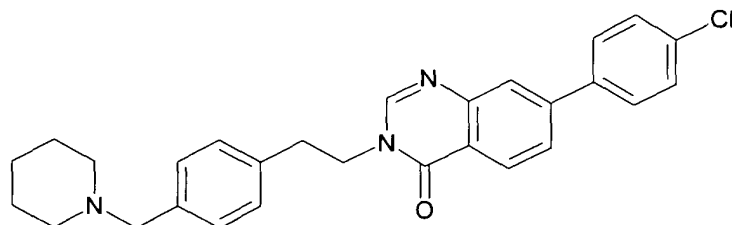
calc.: molar peak (M+H)⁺: 408/410

found. : molar peak (M+H)⁺: 408/410

R_f value: 0.2 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 20:1:0.1)

Example 1.15:

7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-quinazolin-4-one



1.15.a (4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from piperidine and (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile.

Yield: 1.6 g (39 % of theory)

C₁₄H₁₈N₂ (M= 214.31)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 215

found. : molar peak (M+H)⁺: 215

R_f value: 0.4 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate 1:1)

1.15.b 2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from (4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

Yield: 1.4 g (85.9 % of theory)

$C_{14}H_{22}N_2$ (M= 218.34)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 219

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 219

R_f value: 0.2 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.15.c 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0.07 g (40.7 % of theory)

$C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ (M= 477.99)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 478/480

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 478/480

R_f value: 0.5 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

1.15.d 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

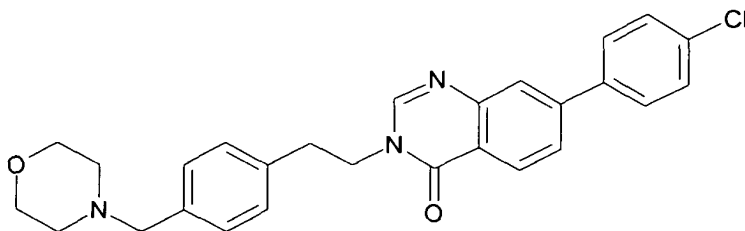
Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Yield: 0.05 g (76.4 % of theory)

$C_{27}H_{30}ClN_3O$ (M= 448.01)

Example 1.16:

7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-quinazolin-4-one



1.16.a (4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from morpholine and (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile.

Yield: 1,63 g (98.9 % of theory)

$C_{13}H_{16}N_2O$ (M= 216.28)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 217

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 217

R_f value: 0.33 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate 1:1)

1.16.b 2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from (4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

Yield: 1,65 g (99.4 % of theory)

$C_{13}H_{20}N_2O$ (M= 220.31)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 221

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 221

R_f value: 0.54 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 9:1:0.1)

1.16.c 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine.

Yield: 0,53 g (76.6 % of theory)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_4$ (M= 479.97)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 480/482

find. : molar peak (M+H)⁺: 480/482

R_f value: 0.5 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 90:1:0.1)

1.16.d 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Yield: 0.45 g (90.6 % of theory)

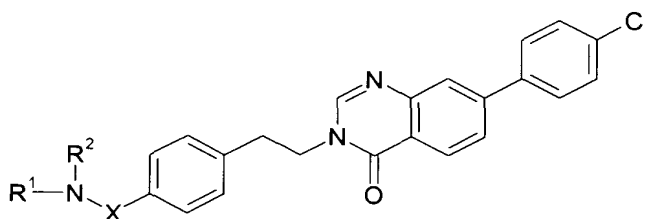
C₂₆H₂₈ClN₃O₂ (M= 449.98)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 450/452

find. : molar peak (M+H)⁺: 450/452

R_f value: 0.67 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 90:1:0.1)

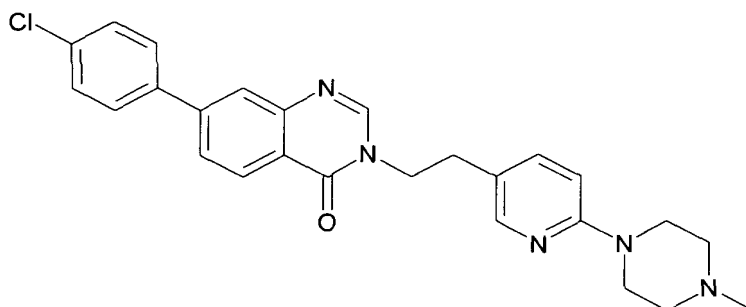
The following compounds were prepared analogously to Example 1.1.k:



Example	R2	educt	empirical formula	mass spectrum	mp [°C]	R _f value
1.13		1.13.d	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	488/490 [M+H] ⁺	133- 135	0.3 (C)
1.14		1.14.d	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O	418/420 [M+H] ⁺	183	0.66 (C)
1.15		1.15.d	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458 [M+H] ⁺	169- 170	0.4 (D)
1.16		1.16.d	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	460/462 [M+H] ⁺	169- 170	0.77 (A)

R_f value: A= (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1)
C= (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 10:1:0.1)
D= (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1)

Example 1.17 7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-quinazolin-4-one



1.17.a (6-chloro-pyridin-3-yl)-acetonitrile

A solution of 7.5 g (41.66 mmol) of 2-chloro-5-chloromethyl-pyridine, dissolved in 100 ml of ethanol, is added dropwise to a solution of 6.91 g (41.66 mmol) of potassium iodide and 2.24 g (49.01 mmol) of sodium cyanide in 400 ml of an ethanol/water mixture (9:1). Then the reaction mixture is heated to 85°C for five hours. The solvent is substantially distilled off in vacuo and the residue is extracted with water and ethyl acetate. The organic phase is washed with water three times and dried over sodium sulphate. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/ethanol).

Yield: 2.9 g (45.6 % of theory)

C₇H₅ClN₂ (M= 152.58)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 151/153

fn. : molar peak (M+H)⁺: 151/153.

1.17.b [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitrile

A solution of 2.9 g (19 mmol) of (6-chloro-pyridin-3-yl)-acetonitrile, 5.27 ml (38 mmol) of triethylamine and 2.1 ml (19 mmol) of N-methylpiperazine in 50 ml of

n-butanol is heated to 180°C for two hours in the microwave. The solvent is distilled off in vacuo, the residue suspended in water and then extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are extracted three times with water and dried over sodium sulphate. The purification is carried out by column chromatography on Alox (eluant: petroleum ether/ ethyl acetate 1:1).

Yield: 1 g (24.6 % of theory)

melting point: 58-59°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M= 216.28)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 217

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 217

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 9:1:0.1).

1.17.c 2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.i from [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitrile.

Yield: 0.94 g (96 % of theory)

$C_{12}H_{20}N_4$ (M= 220.32)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 221

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 221.

1.17.d 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide

Prepared analogously to Example 1.1.j from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamine.

Yield: 0.48 g (36.7 % of theory)

melting point: 158-159°C

$C_{25}H_{26}ClN_5O_3$ (M= 479.97)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 480/482

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 480/482.

1.17.e 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide.

Yield: 0.12 g (64 % of theory)

melting point: 198-199°C

C₂₅H₂₈ClN₅O (M= 449.98)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 450/452

find. : molar peak (M+H)⁺: 450/452.

1.17.f 7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-quinazolin-4-one

Prepared analogously to Example 1.1.l from 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide and formic acid.

Yield: 0.06 g (53.5 % of theory)

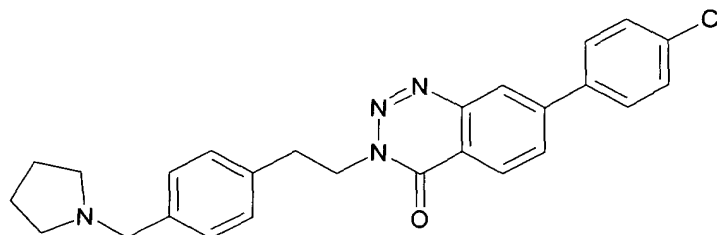
melting point: 263-264°C

C₂₆H₂₆ClN₅O (M= 459.98)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 460/462

find. : molar peak (M+H)⁺: 4460/462.

Example 1.18 7-(4-chloro-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one



1.18.a 7-(4-chloro-phenyl)-3-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one

A solution of 0.09 g (0.93 mmol) of sodium nitrite in 2 ml of water is slowly added dropwise to a solution of 0.27 g (0.62 mmol) of 4'-chloro-3-amino-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide (cf. Example 1.1.j) in 10 ml of methanol and 1N hydrochloric acid at a temperature between 0°C and 5°C. Then the reaction mixture is stirred for three hours at ambient temperature, then diluted with 30 ml of water and made alkaline with ammonia solution. The aqueous solution is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water three times, dried over sodium sulphate and filtered through activated charcoal. The solvent is removed and the residue washed with diisopropylether.

Yield: 0.09 g (32.5 % of theory)

melting point: 151-152°C

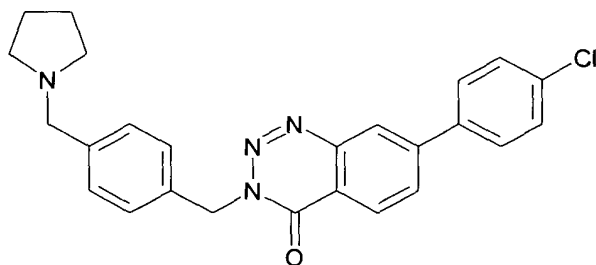
C₂₆H₂₅ClN₄O (M= 444.96)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 445/447

find. : molar peak (M+H)⁺: 445/447

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/ethanol=10:1).

Example 1.19 7-(4-chloro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one



1.19.a 4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from piperidine and 4-bromomethyl-benzonitrile

Yield: 2.4 g (85.9 % of theory)

C₁₂H₁₄N₂ (M= 186.25)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 187

find. : molar peak $(M+H)^+$: 187

R_f value: 0.63 (silica gel, dichloromethane/ methanol/ammonia=8:2:1).

1.19.b 4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from 4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitrile

Yield: 2.42 g (98.7 % of theory)

C₁₂H₁₈N₂ (M= 190.29)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 191

find. : molar peak $(M+H)^+$: 191

R_f value: 0.26 (silica gel, dichloromethane/ methanol/ammonia=90:10:1).

1.19.c 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamide

Prepared analogously to Example 1.1.i from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid and 2-(4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamine.

Yield: 0.28 g (28.8 % of theory)

C₂₅H₂₄ClN₃O₃ (M= 449.94)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 450/452

find. : molar peak $(M+H)^+$: 450/452.

1.19.d. 3-amino-4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamide

Prepared analogously to Example 1.3.c from 4'-chloro-3-nitro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamide.

Yield: 0.19 g (72.7 % of theory)

C₂₅H₂₆ClN₃O (M= 419.95)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 420/422

nd. : molar peak $(M+H)^+$: 420/422.

1.19.e 7-(4-chloro-phenyl)-3-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one

Prepared analogously to Example 1.18.a from 3-amino-4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamide.

Yield: 0.045 g (31.4 % of theory)

melting point: 147-148°C

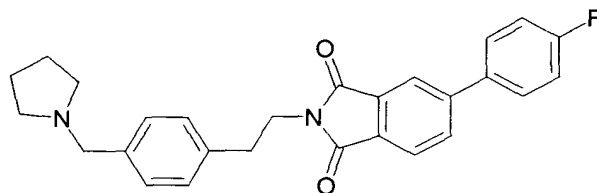
C₂₅H₂₃ClN₄O (M= 430.94)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 431/433

find. : molar peak (M+H)⁺: 431/433

R_f value: 0.3 (silica gel, dichloromethane/ethanol=10:1).

Example 1.20 5-(4-fluoro-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindol-1,3-dione



1.20.a 5-bromo-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dione

A solution of 0.8 g (3.52 mmol) of 5-bromo-isobenzofuran-1,3-dione and 0.72 g (3.52 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (cf. Example 1.1.h) in 10 ml acetic acid is heated to 110°C for four hours. Then the reaction mixture is poured into water, made alkaline with 2N sodium hydroxide solution and the precipitate is filtered off. The precipitate is washed several times with water and dried.

Yield: 0.5 g (34.3 % of theory)

C₂₁H₂₁BrN₂O₂ (M= 413.31)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 413/415

find. : molar peak (M+H)⁺: 413/415.

1.20.b. 5-(4-fluoro-phenyl)-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-
isoindol-1,3-dione

Prepared analogously to Example 1.1.b from 5-bromo-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dione and 4-fluoro-phenylboric acid.

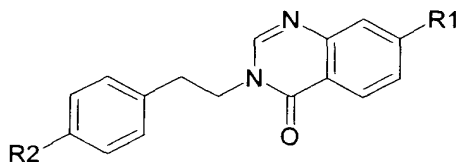
Yield: 0.01 g (4.8 % of theory)

$C_{27}H_{25}FN_2O_2$ (M= 428.51)

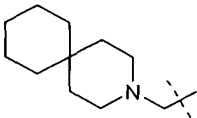
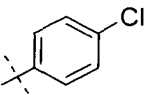
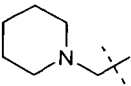
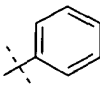

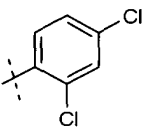
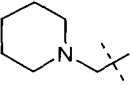
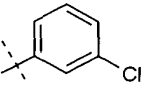
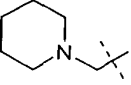
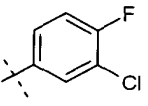
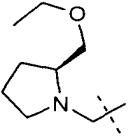
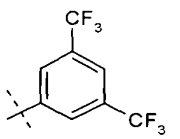

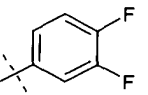
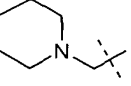
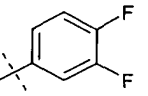
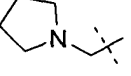
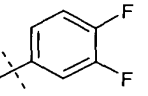
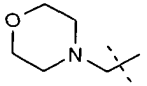
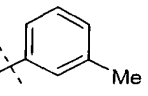
calc.: molar peak (M+H)⁺: 429

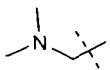
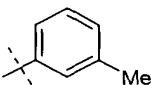
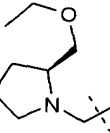
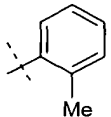
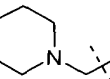
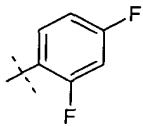
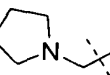
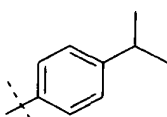
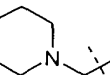
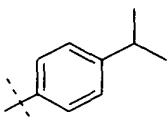
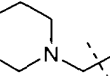
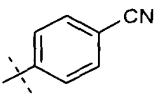
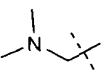
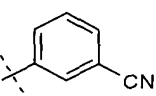
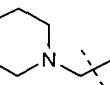
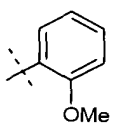
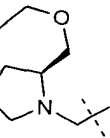
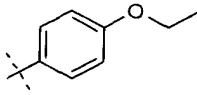
find. : molar peak (M+H)⁺: 429.

The following compounds were prepared analogously to Examples 1.1 to 1.20:

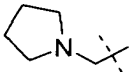
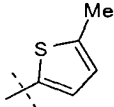
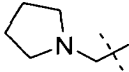
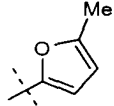
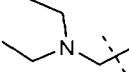
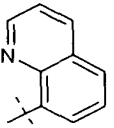


Example	R2	R1
1.21		
1.22		
1.23		

1.24		
1.25		
1.26		
1.27		
1.28		
1.29		
1.30		
1.31		
1.32		
1.33		

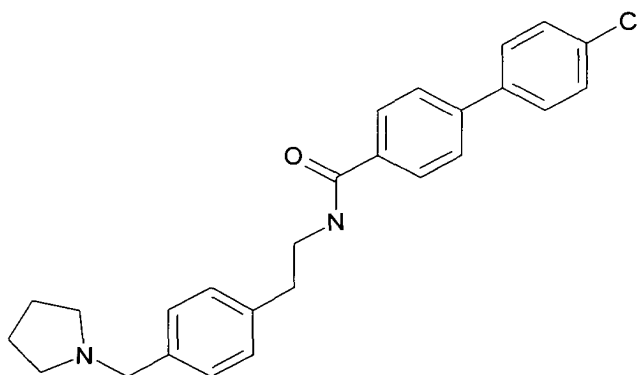
1.34		
1.35		
1.36		
1.37		
1.38		
1.39		
1.40		
1.41		
1.42		

1.43		
1.44		
1.45		
1.46		
1.47		
1.48		
1.49		
1.50		
1.51		
1.52		

1.53		
1.54		
1.55		

Example 2.1:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.1.a 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid

5.83 g (29.0 mmol) of 4-bromo-benzoic acid is dissolved in 50 mL dioxane and 29 mL 2M sodium carbonate solution. 4.5 g (29.0 mmol) of 4-chlorophenylboric acid and 1.68 g (1.45 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium are added successively and the reaction is refluxed for 6 h. The hot reaction solution is suction filtered through a glass fibre filter. The filtrate is extracted with ethyl acetate. The aqueous phase is

acidified with citric acid and stirred for one hour at 0°C. The precipitate formed is filtered off, washed with water and dried in vacuo.

Yield: 5.1 g (75.6 % of theory)

$C_{13}H_9ClO_2$ (M= 232.668)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 231/233

find. : molar peak (M-H)⁻: 231/233.

2.1.b. 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

471 mg (1.47 mmol) of TBTU and 0.26 mL (1.47 mmol) of Hünig base are added to a suspension of 251 mg (1.08 mmol) of 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid in 5 mL THF at ambient temperature. The reaction mixture is stirred for 10 min and then 200 mg (0.98 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (cf. Example 1.1.h) are added. The mixture is stirred overnight. The reaction solution is combined with saturated NaHCO₃ solution, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the organic phase is dried over magnesium sulphate. The solvent is distilled off using the rotary evaporator and the residue is stirred with *tert*-butylmethylether while heating. The solid formed is filtered off, washed with a little *tert*-butylmethylether and dried in the air.

Yield: 210 mg (51.2 % of theory)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418.971)

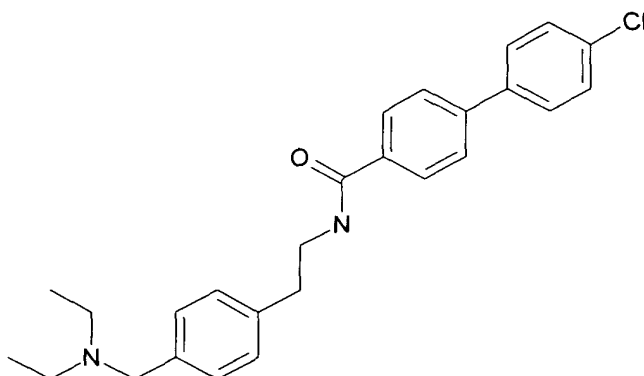
calc.: molar peak (M+H)⁺: 419/421

find. : molar peak (M+H)⁺: 419/421

R_f value: 0.57 (silica gel, dichloromethane/methanol/acetic acid 9:1: 0.1).

Example 2.2:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.2.a (4-diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitrile

0.88 mL (8.38 mmol) of diethylamine is dissolved in 30 mL acetone and 2.1 g (15.2 mmol) of potassium carbonate and 1.6 g (7.62 mmol) of (4-bromomethyl-phenyl)-acetonitrile are successively [verb omitted] (cf. 1.1.f). The reaction mixture is stirred for 2 h at ambient temperature, filtered through a glass frit and washed with ethyl acetate. The filtrate is evaporated down in the rotary evaporator, extracted with water and ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is removed using the rotary evaporator. Further purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/methanol 9:1).

Yield: 900 mg (58.4 % of theory)

$C_{13}H_{18}N_2$ (M= 202.30)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 203

find. : molar peak $(M+H)^+$: 203

R_f value: 0.65 (silica gel, dichloromethane/methanol 9:1).

2.2.b. 2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine

A solution of 900 mg (4.45 mmol) of (4-diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitrile in 20 mL methanolic ammonia solution is combined with 100 mg of Raney nickel and shaken at 50°C and 5 bar in the autoclave. After the catalyst has been removed by suction filtering the solvent is removed using the rotary evaporator.

Yield: 900 mg (98.0 % of theory)

$C_{13}H_{22}N_2$ (M= 206.334)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 207

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 207

R_f value: 0.12 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

2.2.c. 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 2.1.b from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (248 mg, 1.07 mmol) and 2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine (200 mg, 0.97 mmol).

Yield: 280 mg (68.6 % of theory)

$C_{26}H_{29}ClN_2O$ (M= 420.987)

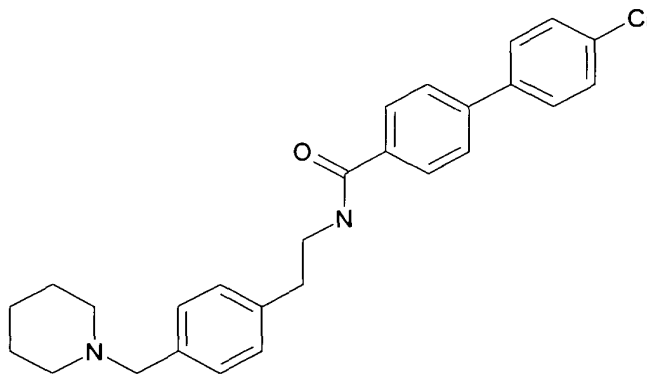
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 421/423

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 421/423

R_f value: 0.49 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.3:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.3.a. 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared analogously to Example 2.1.b from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (234 mg, 1.01 mmol) and 2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (cf. 1.15.b, 200 mg, 0.92 mmol).

Yield: 260 mg (65.6 % of theory)

$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 432.998)

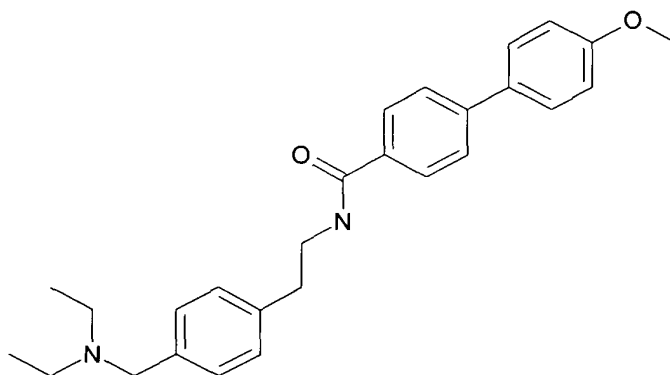
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 433/435

find. : molar peak $(M+H)^+$: 433/435

R_f value: 0.57 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.4:

4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.4.a 1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanone

4-methoxybiphenyl is added to a solution of 11.3 g (85.0 mmol) of aluminium chloride in 100 mL of carbon disulphide. The mixture is heated to 40°C and then very slowly 6.07 ml (81.4 mmol) of acetyl chloride are added. The reaction is refluxed for one hour. After cooling the reaction solution is added to 100 g of ice and 25 mL conc. hydrochloric acid. After extraction with dichloromethane the organic phase is dried over magnesium sulphate. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the residue is recrystallised from isopropanol.

Yield: 8.8 g (48.0 % of theory)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 226.278)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 227

find. : molar peak (M+H)⁺: 227

2.4.b 4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid

6.0 mL (117 mmol) of bromine is slowly added dropwise to a solution of 15.6 g (390.9 mmol) of NaOH in 70 mL water at 0°C. Then 8.8 g (39.1 mmol) of 1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanone in 50 mL dioxane is slowly added. After three hours the solid formed is filtered off, taken up in dichloromethane and filtered again. The filtrate is freed from solvent using the rotary evaporator.

Yield: 9.0 g (100.0 % of theory)

C₁₅H₁₄O₂ (M= 228.250)

calc.: molar peak (M-H)⁻: 227

find. : molar peak (M-H)⁻: 227

2.4.c 4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid chloride

A solution of 3.0 g (0.013 mol) of 4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid in 47.4 mL (0.65 mol) of thionyl chloride is stirred at 50°C for three hours. After removal of thionyl chloride using the rotary evaporator the product is obtained as a yellowish solid, which is stored in the refrigerator.

Yield: 3.2 g (99.8 % of theory)

C₁₅H₁₄ O₂ (M= 246.696)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 246/248

find. : molar peak (M+H)⁺: 246/248.

2.4.d 4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amide

287 mg (1.16 mmol) of acid chloride is added at 0°C to a solution of 200 mg (0.97 mmol) of 2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine and 0.25 mL (1.45 mmol) of Hünig base in 5 mL dichloromethane. The reaction is stirred overnight and then combined with semisaturated NaHCO₃ solution. The aqueous phase is washed with dichloromethane and the combined organic

phase is dried over magnesium sulphate. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is triturated with *tert*-butylmethylether and the solid formed is suction filtered.

Yield: 90 mg (22.3 % of theory)

$C_{27}H_{32}N_2O_2$ (M= 416.568)

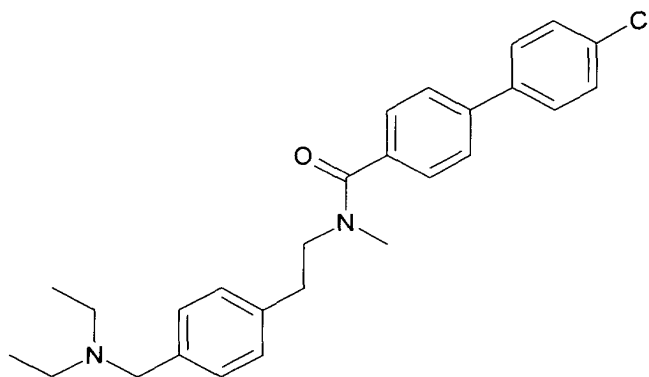
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 417

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 417.

R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.5.

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amide



2.5.a Tert-butyl [2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminat

815 mg (3.73 mmol) of BOC-anhydride is added to a solution of 700 mg (3.93 mmol) of 2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamine in 5.0 mL dichloromethane and 0.52 mL (3.73 mmol) of triethylamine and stirred overnight at ambient temperature. The mixture is combined with saturated NaHCO_3 solution. The aqueous phase is washed with dichloromethane and the organic phase is dried over magnesium sulphate. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is purified by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/methanol/ NH_3 = 9:1:0.1).

Yield: 600 mg (57.7 % of theory)

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (M=306.452)

calc.: molar peak $(\text{M}+\text{H})^+$: 307

find. : molar peak $(\text{M}+\text{H})^+$: 307.

2.5.b [2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amine

600 mg (1.96 mmol) of tert-butyl [2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminat in THF is slowly added dropwise to a suspension of 250 mg (6.59 mmol) of lithium aluminium hydride in 10 mL tetrahydrofuran. The reaction is stirred overnight and heated to 50°C for a further hour. Working up is carried out by the successive addition of 0.25 mL water, 0.25 mL 15% NaOH solution and 0.75 mL water. After filtration the organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 350 mg (81.1 % of theory)

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (M=220.361)

calc.: molar peak $(\text{M}+\text{H})^+$: 221

find. : molar peak $(\text{M}+\text{H})^+$: 221.

2.5.c 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amide

Prepared analogously to Example 2.1.b from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (222 mg, 0.95 mmol) and [2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amine (175 mg, 0.79 mmol).

Yield: 60 mg (17.4 % of theory)

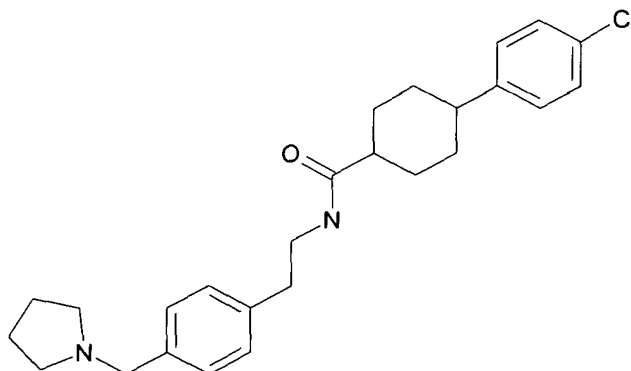
$C_{27}H_{31}ClN_2O$ (M= 435.014)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 435/437

find. : molar peak (M+H)⁺: 435/437

R_f value: 0.39 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.6:



2.6.a. 4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanecarboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I from 4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanecarboxylic acid (239 mg, 1.0 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (204 mg, 1.0 mmol).

Yield: 65 mg (15.3 % of theory)

$C_{26}H_{33}ClN_2O$ (M= 425.019)

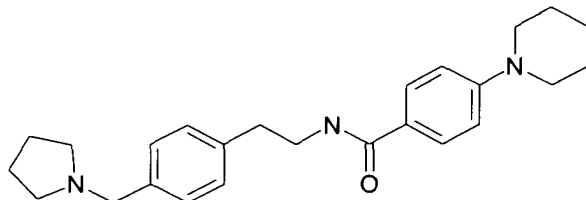
calc.: molar peak (M+H)⁺: 425/427

find. : molar peak (M+H)⁺: 425/427

R_f value: 0.3 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.7:

4-piperidin-1-yl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



2.7.a ethyl 4-piperidin-1-yl-benzoate

0.41 mL piperidine is added to a suspension of 0.5 mL (4.13 mmol) of ethyl 4-fluoro-benzoate and 571 mg (4.13 mmol) of potassium carbonate in 20 mL DMSO. The reaction mixture is stirred overnight at 70°C, a further 1 mL (2.44 mmol) of piperidine is added and stirring is continued for a further 6 h at 70°C. After filtration water is added, the mixture is extracted with ethyl acetate, the organic phase is separated off and the solvent eliminated using the rotary evaporator. The product is further reacted without purification.

Yield: 706 mg (73.2 % of theory)

C₁₄H₁₉NO₂ (M= 233.313)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 234

find. : molar peak (M+H)⁺: 234

Retention time HPLC: 6.2 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.7.b 4-piperidin-1-yl-benzoic acid

0.78 mL (0.74 mmol) of 2N NaOH are added to a solution of 350 mg (1.50 mmol) of ethyl 4-piperidin-1-yl-benzoate in 10 mL ethanol. The reaction solution is stirred for 2 h at 60°C and then the pH is adjusted to 6-7 with 1N HCl. The precipitate formed is dried overnight after filtration under high vacuum.

Yield: 158 mg (51.3 % of theory)

C₁₂H₁₅NO₂ (M= 205.259)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 206

fd. : molar peak (M+H)⁺: 206

Retention time HPLC: 6.2 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.7.c 4-piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Prepared according to general working method I from 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (157 mg, 0.77 mmol) and 4-piperidin-1-yl-benzoic acid (158 mg, 0.77 mmol).

Yield: 102 mg (33.8 % of theory)

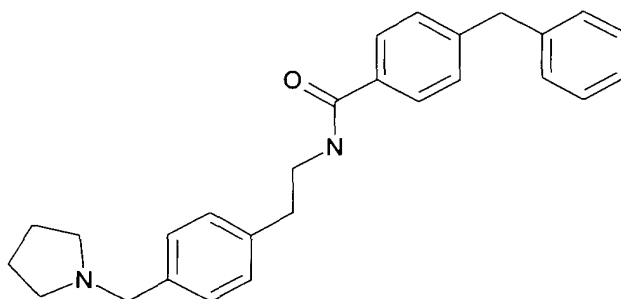
C₂₅H₃₃N₃O (M= 391.561)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 392

fd. : molar peak (M+H)⁺: 392

Retention time HPLC: 4.4 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

Example 2.8:



2.8.a 4-benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Prepared according to general working method I described hereinbefore from diphenylmethane-4-carboxylic acid (104 mg, 0.49 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (100 mg, 0.49 mmol).

Yield: 66 mg (33.9 % of theory)

C₂₇H₃₀N₂O (M= 398.553)

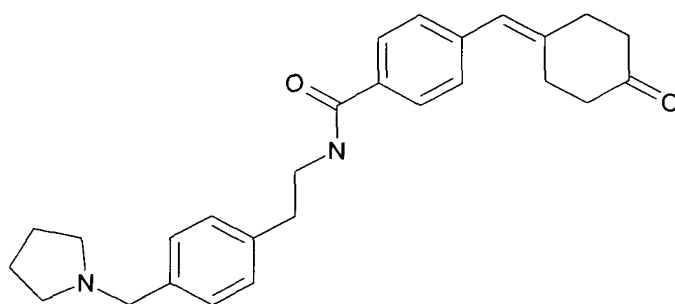
calc.: molar peak (M+H)⁺: 399

find. : molar peak (M+H)⁺: 399

R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.9:

4-(4-oxo-cyclohexylidenemethyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



2.9.a ethyl 4-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoate

350 mL (0.56 mol, 1.6 M in hexane) of *n*-BuLi solution is added dropwise at -20°C to a solution of 90.0 mL (0.63 mol) of diisopropylamine in 100 mL THF and the reaction solution is stirred for 30 min at -20°C. 112 g (0.37 mol) of ethyl 4-(diethoxy-phosphorylmethyl)-benzoate in 100 mL THF are slowly added dropwise. The reaction solution is stirred for 1 h at -20°C and then 58 g (0.37 mol) of 1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-one in 200 mL THF are added dropwise. The reaction solution is stirred for 30 min at -12°C and then heated to ambient temperature over 2 h. Water is added, the aqueous phase is extracted with ether, ethyl acetate and dichloromethane. The organic phase is filtered through silica gel. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is purified by chromatography (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 9:1).

Yield: 80 g (72.0 % of theory).

2.9.b 4-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoic acid

20 g NaOH in 130 mL water are added to a solution of 35 g (0.12 mol) of ethyl 4-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoate in 150 mL ethanol and

the mixture is refluxed for 2 h. The reaction solution is added to 400 g of ice and 60 mL conc. hydrochloric acid, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 32 g (91.4 % of theory).

melting point: 164-165°C.

2.9.c 4-(4-oxo-cyclohexylidenemethyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Prepared according to general working method I from 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoic acid (134 mg, 0.49 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (100 mg, 0.49 mmol).

Yield: 57 mg (28.0 % of theory)

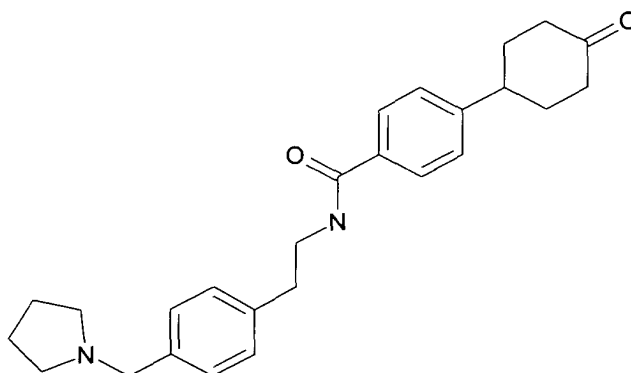
C₂₇H₃₂N₂O₂ (M= 416.568)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 417

fn. : molar peak (M+H)⁺: 417

R_f value: 0.36 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.10:



2.10.a 4-(4-oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

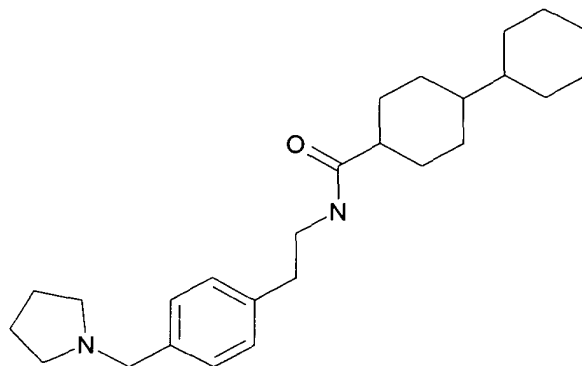
Prepared according to general working method I from 4-(4-oxo-cyclohexyl)-benzoic acid (128 mg, 0.49 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (100 mg, 0.49 mmol).

Novo Nordisk A/S

Yield: 26 mg (13.1 % of theory)

 $C_{26}H_{32}N_2O_2$ (M= 404.557)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 405fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 405 R_f value: 0.31 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).**Example 2.11:**

4-cyclohexyl-1-cyclohexylcarboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

**2.11.a 4-cyclohexyl-1-cyclohexylcarboxylic acid**

0.44 mL conc. hydrochloric acid and 100 mg platinum oxide are added to a solution of 500 mg (2.10 mmol) of 4-(4-chlorophenyl)-cyclohexanecarboxylic acid in 10 mL methanol. The reaction mixture is stirred at 50°C and 5 bar hydrogen for 3 h. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 440 mg (99.9 % of theory)

 $C_{13}H_{22}O_2$ (M= 210.319)calc.: molar peak $(M-H)^-$: 209fnd. : molar peak $(M-H)^-$: 209**2.11.b 4-cyclohexyl-1-cyclohexylcarboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide**

Prepared according to general working method I from bicyclohexyl-4-carboxylic acid (103 mg, 0.49 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (100 mg, 0.49 mmol).

Yield: 2.0 mg (1.0 % of theory)

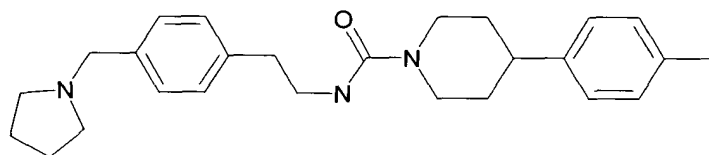
$C_{26}H_{40}N_2O$ (M= 396.622)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 397

find. : molar peak $(M+H)^+$: 397

R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.12:



2.12.a 4-methylphenyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I described hereinbefore from 4-methylphenyl-piperidine (175 mg, 1.0 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (204 mg, 1.0 mmol).

Yield: 90.0 mg (22.2 % of theory)

$C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405.558)

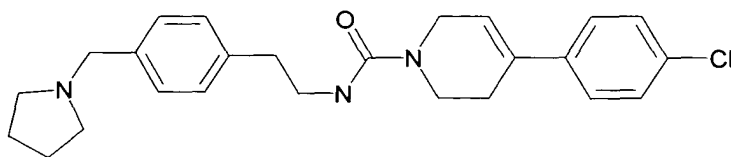
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 406

find. : molar peak $(M+H)^+$: 406

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.13:

4-(4-chloro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.13.a 4-(4-chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

4-chloro-methylstyrene is added dropwise at 60°C to 100 mL (1.2 mol) of formalin solution (37% in water) and 32.1 g (0.6 mol) of ammonium chloride. The reaction mixture is stirred for 3 h at 60°C and then cooled to ambient temperature. 100 mL methanol are added and the mixture is stirred overnight. After evaporation of the solvent using the rotary evaporator the residue is combined with 150 mL conc. hydrochloric acid and stirred for 4 h at 100°C. After cooling to ambient temperature it is added to ice and made alkaline with NaOH chips. After repeated extraction with ether the organic phase is dried over sodium sulphate. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is purified by column chromatography on silica gel (eluant: ethyl acetate:methanol:NH₃ 9:1:0.1).

Yield: 17.0 g (29.3 % of theory)

C₁₁H₁₂ClN (M= 193.678)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 194

fn. : molar peak (M+H)⁺: 194

R_f value: 0.26 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 6:4:0.4).

2.13.b 4-(4-chloro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (193 mg, 1.0 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (204 mg, 1.0 mmol).

Yield: 40.0 mg (9.4 % of theory)

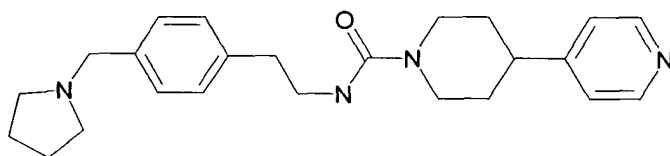
C₂₅H₃₀ClN₃O (M= 423.990)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 424/426

fn. : molar peak (M+H)⁺: 424/426

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.14:



2.14.a 3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[4.4']bipyridinyl-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4.4']bipyridinyl (81 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 43.8 mg (22.3 % of theory)

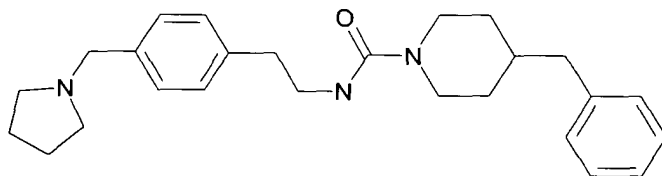
C₂₄H₃₂ N₄O (M= 392.549)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 393

find. : molar peak (M+H)⁺: 393

R_f value: 0.14 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.15:

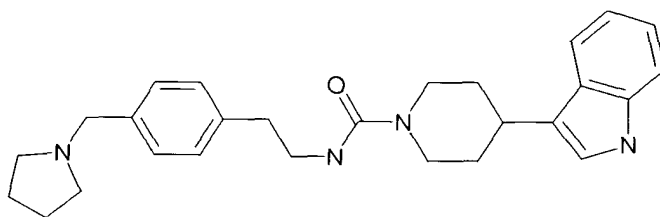


2.15.a 4-benzyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-benzyl-piperidine (87.7 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 33.5 mg (16.5 % of theory)

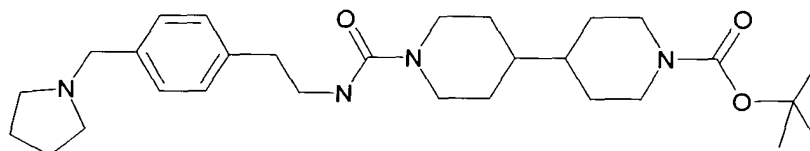
Novo Nordisk A/S

 $C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405.6)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 406fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 406 R_f value: 0.36 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).**Example 2.16:**

2.16.a 4-(1*H*-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 3-piperidin-4-yl-1*H*-indole (100 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 56.5 mg (26.2 % of theory)

 $C_{27}H_{34}N_4O$ (M= 430.6)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 431fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 431 R_f value: 0.36 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).**Example 2.17:**

2.17.a *tert*-butyl 1'-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-[4.4']bipiperidiny-1-carboxylate

Prepared according to general working method II from *tert*-butyl [4.4']-bipiperidinyl-1-carboxylate (134 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 51.0 mg (20.5 % of theory)

$C_{29}H_{46}N_4O_3$ (M= 498.7)

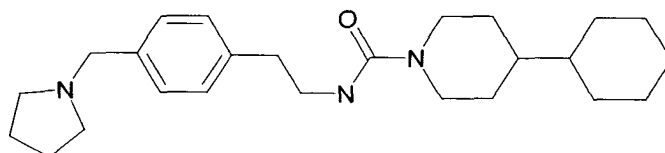
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 499

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 499

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.18:

4-cyclohexyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.18.a 4-cyclohexyl-piperidine

To a solution of 1.0 g (6.4 mmol) of 4-phenylpyridin in 20 mL methanol are added 1.35 mL conc. hydrochloric acid and 200 mg platinum oxide. The reaction mixture is stirred at 50°C and 3 bar hydrogen for 2.5 h. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator, while the product is precipitated as the hydrochloride.

Yield: 1.2 (91.4 % of theory)

$C_{11}H_{21}N^+HCl$ (M= 203.758)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 168

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 168.

2.18.b 4-cyclohexyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-cyclohexyl-piperidine (83.7 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 38.0 mg (19.1 % of theory)

$C_{25}H_{39}N_3O$ (M= 397.6)

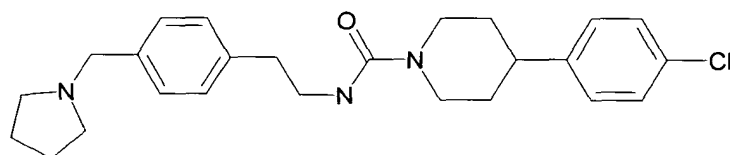
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 398

find. : molar peak $(M+H)^+$: 398

R_f value: 0.54 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.19:

4-(4-chloro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.19.a 4-(4-chloro-phenyl)-piperidine

To a solution of 5.0 g (21.7 mmol) of 4-(4-chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (cf. 2.13.a) in 20 mL methanol are added 500 mg Pd/C. The reaction mixture is stirred for 7 h at ambient temperature and 10 psi hydrogen. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator. Further purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/methanol/ammonia = 5:4.9:0.1).

Yield: 3.2 (75.3 % of theory)

$C_{11}H_{14}ClN$ (M= 195.694)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 196/198

find. : molar peak $(M+H)^+$: 196/198.

R_f value: 0.37 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 5:4.9:0.1).

2.19.b 4-(4-chloro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-chloro-phenyl)-piperidine (97.9 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 9.0 mg (4.2 % of theory)

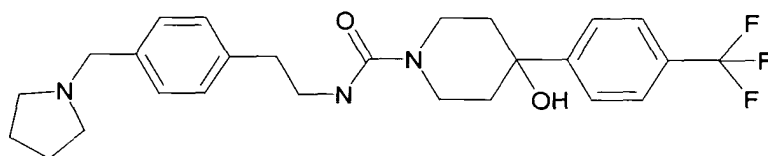
$C_{25}H_{32}ClN_3O$ (M= 426.0)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 426/428

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 426/428

R_f value: 0.49 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.20:



2.20.a 4-hydroxy-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-hydroxy-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperidine (123 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 35.0 mg (14.7 % of theory)

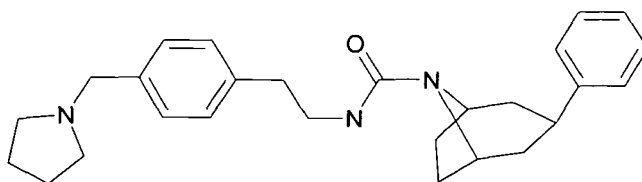
$C_{26}H_{32}F_3N_3O_2$ (M= 475.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 476

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 476

R_f value: 0.45 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.21:



2.21.a 3-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 3-phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (93.7 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 26.0 mg (12.5 % of theory)

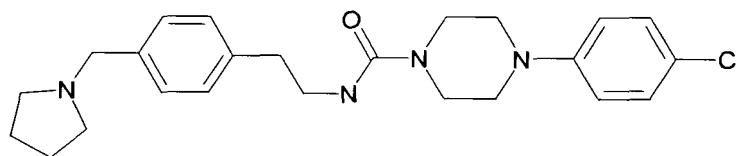
$C_{27}H_{35}N_3O$ (M= 417.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 418

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 418

R_f value: 0.51 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.22:



2.22.a 4-(4-chloro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-chloro-phenyl)-piperazine (117 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

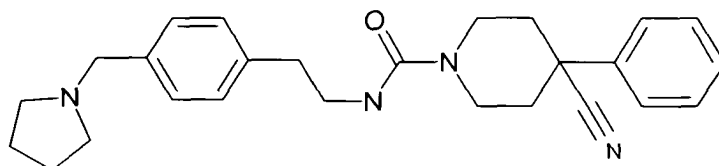
Yield: 13.0 mg (6.1 % of theory)

$C_{24}H_{31}ClN_4O$ (M= 427.0)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 427/429

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 427/429

R_f value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.23:**2.23.a 4-cyano-4-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide**

Prepared according to general working method II from 4-cyano-4-phenyl-piperidine (111 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

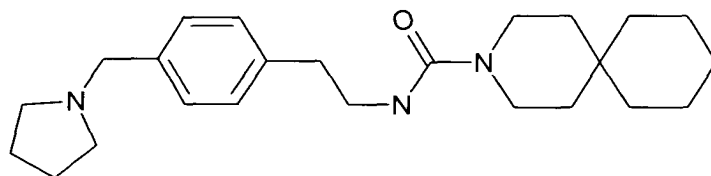
Yield: 27.0 mg (13.0 % of theory)

C₂₆H₃₂N₄O (M= 416.6)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 417

fn. : molar peak (M+H)⁺: 417

R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.24:**2.24.a 3-Aza-spiro[5.5]undecane-3-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide**

Prepared according to general working method II from 3-aza-spiro[5.5]undecane (76.7 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 24.0 mg (12.5 % of theory)

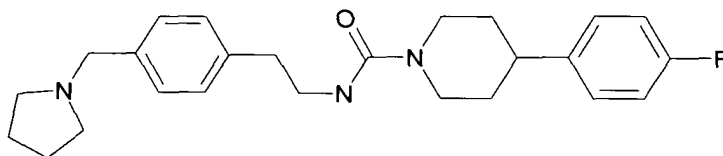
$C_{24}H_{37}N_3O$ (M= 383.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 384

find. : molar peak $(M+H)^+$: 384

R_f value: 0.49 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.25:



2.25.a 4-(4-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-fluoro-phenyl)-piperidine (108 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 32.0 mg (15.6 % of theory)

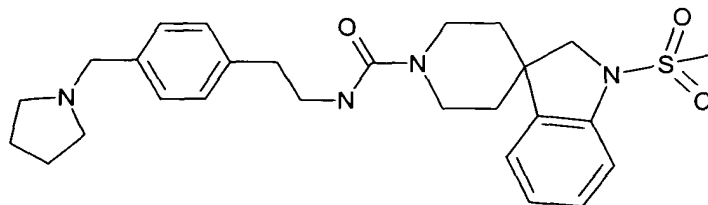
$C_{25}H_{32}FN_3O$ (M= 409.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 410

find. : molar peak $(M+H)^+$: 410

R_f value: 0.50 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.26:



2.26.a 1.2-dihydro-1-(methanesulphonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidine]-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 1,2-dihydro-1-(methylsulphonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidine] (133.2 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 28.0 mg (11.3 % of theory)

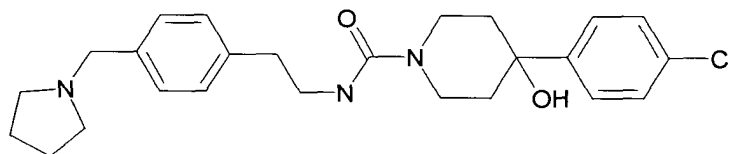
$C_{27}H_{36}N_4O_3S$ (M= 496.7)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 497

find. : molar peak (M+H)⁺: 497

R_f value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.27:



2.27.a 4-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-piperidine (106 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 32.0 mg (14.5 % of theory)

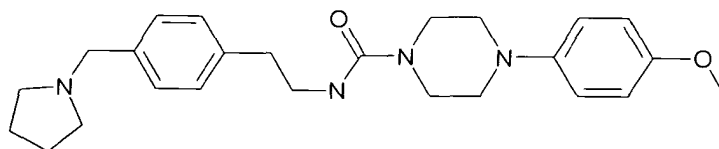
$C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ (M= 442.0)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 442/444

find. : molar peak (M+H)⁺: 442/444

R_f value: 0.44 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.28:



2.28.a 4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine (133 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 35.0 mg (16.6 % of theory)

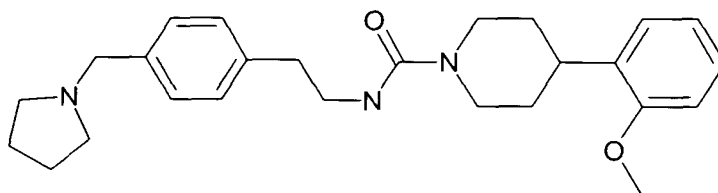
$C_{25}H_{34}N_4O_2$ (M= 422.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 423

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 423

R_f value: 0.47 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.29:



2.29. 4-(2-methoxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(2-methoxy-phenyl)-piperidine (114 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 20.0 mg (9.5 % of theory)

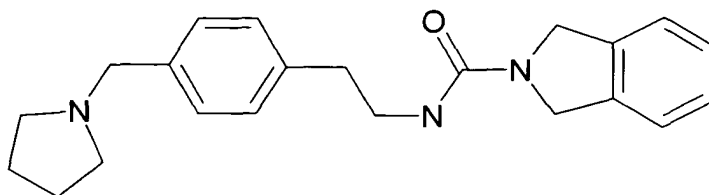
$C_{26}H_{35}N_3O_2$ (M= 421.6)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 422

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 422

R_f value: 0.55 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.30:



2.30.a 1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 1,3-dihydro-isoindole (77.8 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 13.0 mg (7.4 % of theory)

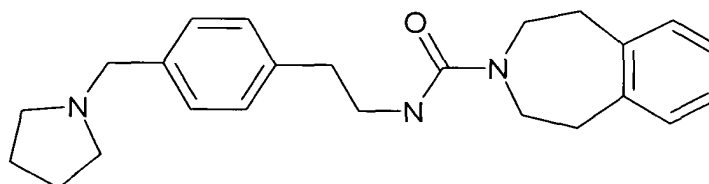
$C_{22}H_{27}N_3O$ (M= 349.48)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 350

find. : molar peak $(M+H)^+$: 350

R_f value: 0.30 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.31:



2.31.a 1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine (73.6 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 12.0 mg (6.4 % of theory)

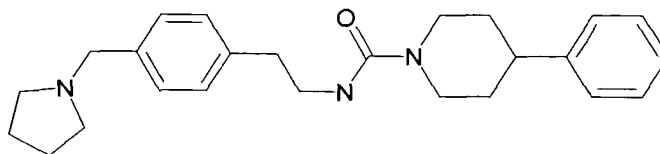
$C_{24}H_{31}N_3O$ (M= 377.534)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 378

find. : molar peak (M+H)⁺: 378

R_f value: 0.33 (silica gel, dichloromethane/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.32:



2.32.a 4-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-phenyl-piperidine (80.6 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 24.0 mg (12.3 % of theory)

C₂₅H₃₃N₃O (M= 391.561)

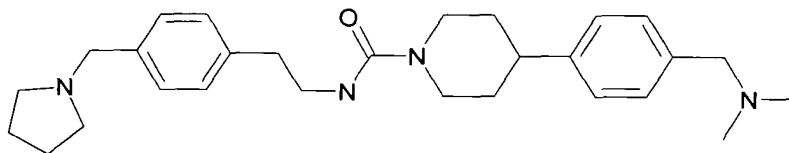
calc.: molar peak (M+H)⁺: 392

find. : molar peak (M+H)⁺: 392

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.33:

4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.33.a tert.butyl 4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylate

236 mL (0.38 mol, 1.6M in hexane) n-BuLi is added dropwise over 35 min at -65°C to a solution of 81 g (0.38 mol) of 4-bromodimethylbenzylamine in 450

mL THF. 75 g (0.38 mol) of tert.butyl 4-oxo-piperidine-1-carboxylate in 150 mL THF are added dropwise over 60 min, so that the temperature does not exceed -60°C. The reaction solution is stirred for 2h at -65°C and for a further 17 h at ambient temperature. The reaction mixture is combined with 300 mL ether, cooled to 5°C and the precipitate formed is suction filtered. The precipitate is combined with 200 mL water and 700 mL ether and stirred for 10 min. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent eliminated using the rotary evaporator. The product obtained is dried in vacuo. Yield: 45 g (35.7 % of theory)

2.33.b dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amine

70 mL trifluoroacetic acid is added dropwise to a solution of 45 g (0.14 mol) of tert.butyl 4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylate in 140 mL dichloromethane at -10°C. The solution is stirred for 1.5 h at ambient temperature, cooled to -10°C and 30 mL conc. sulphuric acid are added. After half an hour a further 10 mL sulphuric acid are added. After 1 h the solvent is eliminated using the rotary evaporator and added to 300 g of ice. The pH is adjusted to 14 with 6 N NaOH solution. The aqueous phase is saturated with potassium carbonate and extracted twice with ether. The combined organic phases are concentrated to dryness using the rotary evaporator.

Yield: 25.2 g (86.9%)

2.33.c dimethyl-(4-piperidin-4-yl-benzyl)-amine

6 g Pd/BaSO₄ are added to a solution of 16 g (74 mmol) of dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amine in 200 mL methanol. The solution is stirred for 1 h at ambient temperature in a hydrogen atmosphere, the catalyst is filtered off and the solvent eliminated using the rotary evaporator. The residue is dissolved in methanol, methanolic hydrochloric acid is added and then ether is added until the mixture becomes cloudy. After storage at -20°C the hydrochloride obtained is suction filtered.

Yield: 16 g (84.9%).

2.33.d 4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidine (127 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 37.0 mg (16.5 % of theory)

$C_{28}H_{40}N_4O$ (M= 448.657)

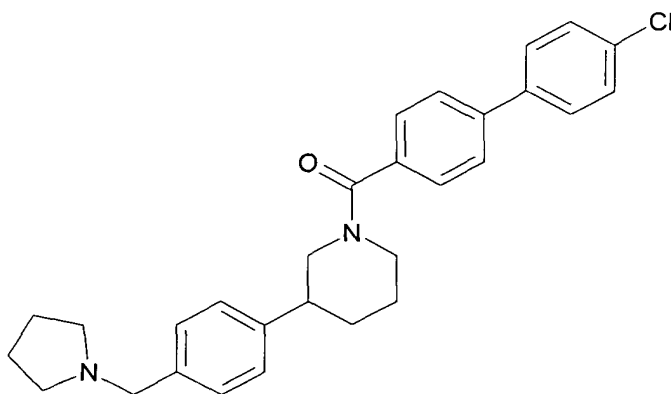
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 449

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 449

R_f value: 0.37 (silica gel, dichloromethane/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.34:

4'-chloro-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanone



2.34.a 1-(4-Bromo-benzyl)-pyrrolidine

20.0 g (0.080 mol) of 4-bromobenzylbromide in THF is slowly added dropwise to a solution of 13.1 ml (0.16 mmol) of pyrrolidine and 200 mL tetrahydrofuran, so that the temperature does not exceed 20°C. The reaction solution is stirred overnight and after mixing with ice acidified with concentrated hydrochloric acid. After extraction with ether the aqueous phase is made alkaline with sodium hydroxide solution and saturated with potassium carbonate. After

extraction with ether the organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 18.1 g (94.2 % of theory)

$C_{11}H_{14}BrN$ (M= 240.145)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 240/242

fd. : molar peak (M+H)⁺: 240/242

R_f value: 0.19 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 8:2).

2.34.b 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridine

1.11 g (4.64 mmol) of 1-(4-bromo-benzyl)-pyrrolidine is dissolved in 10 mL dioxane and 5 mL 2M sodium carbonate solution. 570 mg (4.64 mmol) of pyridine-3-boric acid and 270 mg (0.23 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium are added successively and the reaction is refluxed for 6 h. The reaction solution is suction filtered through a glass fibre filter. The filtrate is extracted several times with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. Further purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: ethyl acetate/methanol/NH₃ = 8:2:0.1).

Yield: 500 mg (45.2 % of theory)

$C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238.335)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 239

fd. : molar peak (M+H)⁺: 239

2.34.c 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidine

4 mL 1M hydrochloric acid and 200 mg platinum oxide are added to a solution of 500 mg (2.10 mmol) of 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridine in 10 mL ethanol. The reaction mixture is stirred at ambient temperature and 3 bar hydrogen for 4.5 h. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator, while the product is precipitated as the hydrochloride.

Yield: 600 mg (100 % of theory)

$C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ (M= 280.844)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 245

find. : molar peak $(M+H)^+$: 245.

2.34.d (4'-chloro-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanone

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (183 mg, 0.78 mmol) and 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidine (200 mg, 0.71 mmol).

Yield: 20.0 mg (6.1 % of theory)

$C_{29}H_{31}ClN_2O$ (M= 459.036)

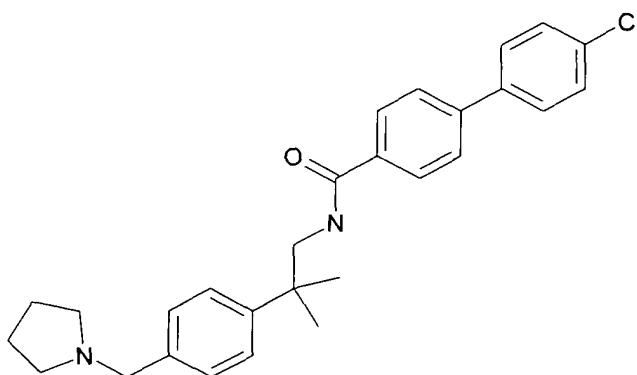
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 459/461

find. : molar peak $(M+H)^+$: 459/461

R_f value: 0.58 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.35:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide



2.35.a 2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitrile

3.4 g (30 mmol) of potassium-tert-butoxide are added to a solution of 2.0 g (10.0 mmol) of (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile (cf. 1.1.g) in 50 mL tetrahydrofuran at ambient temperature. The reaction solution is briefly stirred, combined with 1.9 mL (30 mmol) of methyl iodide, stirred for a further 2 h at

ambient temperature and then evaporated to dryness using the rotary evaporator. The residue is distributed between water and ethyl acetate, the organic phase is washed with water and dried over magnesium sulphate. The solvent is removed using the rotary evaporator and the crude product is further reacted without purification.

Yield: 1.4 g (61.3 % of theory)

$C_{15}H_{20}N_2$ (M= 228.340)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 229

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 229

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

2.35.b 2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamine

150 mg of Raney nickel are added to a solution of 1.4 g (6.13 mmol) of 2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitrile in 20 mL methanolic ammonia solution. The reaction mixture is stirred overnight at 50°C under 5 bar hydrogen atmosphere. After the catalyst has been filtered off the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 1.4 g (98.3 % of theory)

$C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232.372)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 233

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 233

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

2.35.c. 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (233 mg, 1.0 mmol) and 2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamine (232 mg, 1.0 mmol).

Yield: 400 mg (89.5 % of theory)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447.025)

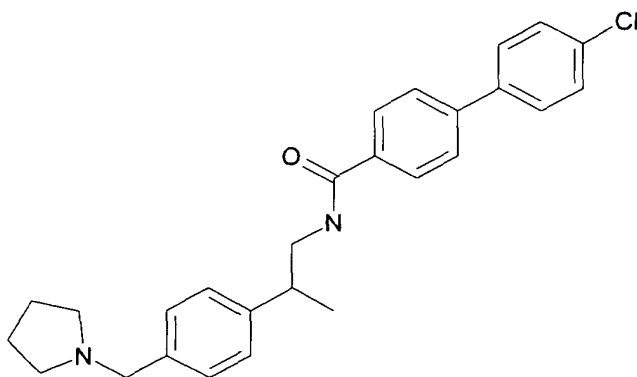
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 447/449

find. : molar peak (M+H)⁺: 447/449

R_f value: 0.35 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.36:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide



2.36.a 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitrile

1.12 g (10 mmol) of potassium-*tert*-butoxide are added to a solution of 2.0 g (10.0 mmol) of (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile (cf. 1.1.g) in 50 mL tetrahydrofuran at ambient temperature. The reaction solution is stirred for 30 min and then combined with 0.63 mL (10 mmol) of methyl iodide. The reaction is stirred for 1 h at 50°C and then concentrated to dryness using the rotary evaporator. The residue is distributed between water and ethyl acetate, the organic phase is washed twice with water and dried over magnesium sulphate. The solvent is removed using the rotary evaporator and the crude product, which contains approx. 20% of the dimethylated compound, is further reacted without purification.

Yield: 0.5 g (23.3 % of theory)

C₁₄H₁₈N₂ (M= 214.313)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 215

find. : molar peak (M+H)⁺: 215

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.36.b 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamine

100 mg of Raney nickel are added to a solution of 400 mg (1.87 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitrile in 20 mL methanolic ammonia solution. The reaction mixture is stirred overnight at 50°C and 5 bar hydrogen atmosphere. After the catalyst has been filtered off the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The amine, which contains approx. 20% of dimethylated compound, is further reacted without any more purification.

Yield: 0.4 g (98.6 % of theory)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 218.345)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 219

fn. : molar peak (M+H)⁺: 219

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.36.c 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (233 mg, 1.0 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamine (218 mg, 1.0 mmol).

Yield: 10 mg (2.3 % of theory)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447.025)

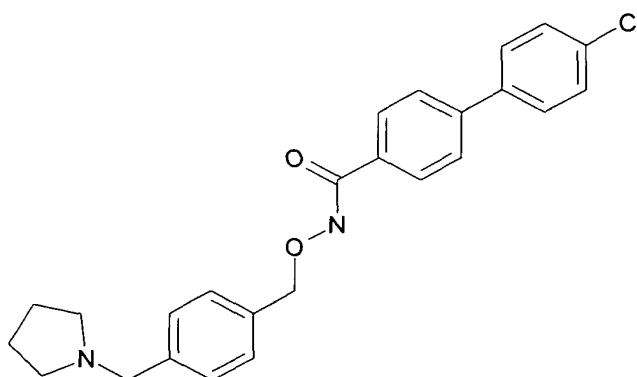
calc.: molar peak (M+H)⁺: 447/449

fn. : molar peak (M+H)⁺: 447/449

R_f value: 0.35 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.37:

4'-Chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amide



2.37.a 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindol-1,3-dione

A mixture of 8.2 g (50 mmol) of *N*-hydroxy-phthalimide and 8.7 mL (50 mmol) of Hünig base in 125 mL acetonitrile is added at ambient temperature to a solution of 13.2 g (50 mmol) of α,α' -dibromo-*p*-xylene in 125 mL acetonitrile. The reaction solution is stirred for 10 min, then 4.1 mL (50 mmol) of pyrrolidine are added and stirring is continued for one hour. After filtration the mother liquor is evaporated to dryness using the rotary evaporator. The residue is purified by chromatography on silica gel (eluant: ethyl acetate/methanol/ammonia). The substance was further reacted immediately after purification.

Yield: 1.0 g (5.9 % of theory)

R_f value: 0.60 (Alox, ethyl acetate/petroleum ether 1:1).

2.37.b O-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-hydroxylamine

50 mL 40% methylamine solution in water are added to a solution of 1.0 g (2.97 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindol-1,3-dione in 50 mL toluene and the mixture is stirred for 2.5 days at ambient temperature. After separation of the organic phase the aqueous phase is extracted twice with *tert*-butylmethylether. The combined organic phases are washed with water and dried over magnesium sulphate. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the resulting product is further reacted without purification.

Yield: 260 mg (42.4 % of theory)

$C_{12}H_{18}N_2O$ (M= 206.290)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 207

find. : molar peak $(M+H)^+$: 207.

2.37.c 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (116 mg, 0.5 mmol) and O-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-hydroxylamine (103 mg, 0.5 mmol).

Yield: 10.0 mg (4.8 % of theory)

$C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 420.943)

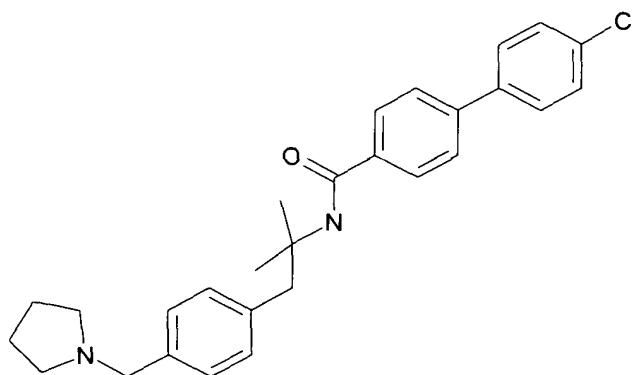
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 421/423

find. : molar peak $(M+H)^+$: 421/423

R_f value: 0.38 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.38:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.38.a ethyl (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetate

3.0 g (15 mmol) of (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile (cf. 1.1.g) is dissolved in ethanolic hydrochloric acid (saturated) and refluxed for 4 hours. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the residue is taken up with dilute NaHCO₃ solution and *tert*-butylmethylether. The organic phase

is dried with sodium sulphate, suction filtered through activated charcoal and then the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 3.4 g (91.6 % of theory)

$C_{15}H_{21}NO_2$ (M= 247.340)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 248

find. : molar peak $(M+H)^+$: 248

R_f value: 0.25 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

2.38.b 2-methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol

3.4 g (13.8 mmol) of ethyl (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetate in 20 mL tetrahydrofuran is added dropwise to 13.3 mL (40 mmol) of a 3.0 M methylmagnesium chloride solution in tetrahydrofuran at ambient temperature. The temperature rises to 40°C. The reaction mixture is stirred for one hour and then poured onto 100 mL ammonium chloride solution. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane. The combined organic phases are washed with saturated saline solution and dried over magnesium sulphate. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the residue is purified by column chromatography on Alox (activity 2-3) (eluant: cyclohexane: ethyl acetate 4:1).

Yield: 800 mg (24.9 % of theory)

$C_{15}H_{23}NO$ (M= 233.357)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 234

find. : molar peak $(M+H)^+$: 234

R_f value: 0.50 (Alox, petroleum ether/ethyl acetate 6:4).

2.38.c N-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamide

A mixture of 2 mL sulphuric acid and 1 mL glacial acetic acid is added dropwise to a solution of 250 mg (5.0 mmol) of sodium cyanide in 2 mL glacial acetic acid, so that the temperature of the reaction mixture does not exceed 20°C. Then 800 mg (3.43 mmol) of 2-methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol in 2 mL glacial acetic acid are added dropwise. The

temperature is kept below 20°C. The reaction solution is stirred for one hour at ambient temperature and then poured onto ice and neutralised with sodium carbonate solution. The aqueous phase is extracted with ether and the organic phase is dried over magnesium sulphate. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the product is further reacted without purification.

Yield: 520 mg (58.2 % of theory)

$C_{16}H_{24}N_2O$ (M= 260.382)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 261

find. : molar peak (M+H)⁺: 261.

2.38.d. 1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

25 mL conc. hydrochloric acid are added to a solution of 520 mg (2 mmol) of *N*-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamide in 10 mL ethanol and the mixture is refluxed overnight. After cooling the reaction solution is made alkaline with 25% aqueous sodium hydroxide solution and the aqueous phase is extracted several times with *tert*-butylmethylether. The combined organic phases are washed with water, dried over magnesium sulphate and filtered through activated charcoal. The solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 380 mg (81.8 % of theory)

$C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232.372)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 233

find. : molar peak (M+H)⁺: 233

R_f value: 0.10 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.38.e 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (116 mg, 0.5 mmol) and 1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (116 mg, 0.5 mmol).

Yield: 73.0 mg (32.7 % of theory)

$C_{28}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 447.025)

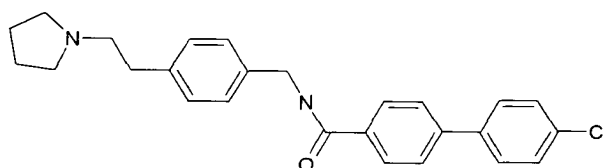
calc.: molar peak (M+H)⁺: 447/449

fn. : molar peak (M+H)⁺: 447/449

R_f value: 0.48 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.39:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide



2.39.a 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitrile

91 mg (0.56 mmol) of potassium iodide, 453 mg (3.28 mmol) of potassium carbonate and 0.33 mL (2.74 mmol) of 1,4-dibromobutane are added successively to a solution of 500 mg (2.74 mmol) of 4-(2-amino-ethyl)-benzonitrile in 50 mL acetonitrile. The reaction is stirred for 6h at 78°C. Another 0.08 mL (0.66 mmol) of 1,4- dibromobutane are added and the reaction is stirred overnight at 78°C. After filtration the filtrate is evaporated to dryness. The further purification is carried out by column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 8:2).

Yield: 183.0 mg (33.4 % of theory)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200.286)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 201

fn. : molar peak (M+H)⁺: 201.

2.39.b 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamine

75 mg of Raney nickel is added to a solution of 183 mg (0.91 mmol) of 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitrile in 20 mL ethanolic ammonia solution. The reaction solution is stirred overnight at 50°C and 3 bar hydrogen. Another 75

mg of Raney nickel are added and the mixture is stirred for a further 6h at 50°C and 3 bar hydrogen.

The catalyst is filtered off and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The crude product may be used without further purification.

Yield: 114.0 mg (61.0 % of theory)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204.318)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 205

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 205.

2.39.c 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzamide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (130 mg, 0.56 mmol) and 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamine (114 mg, 0.56 mmol).

Yield: 75.0 mg (32.1 % of theory)

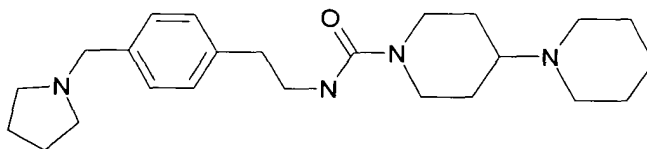
$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418.971)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 419/421

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 419/421

R_f value: 0.38 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Example 2.40:



2.40.a [1,4']bipiperidinyl-1'-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

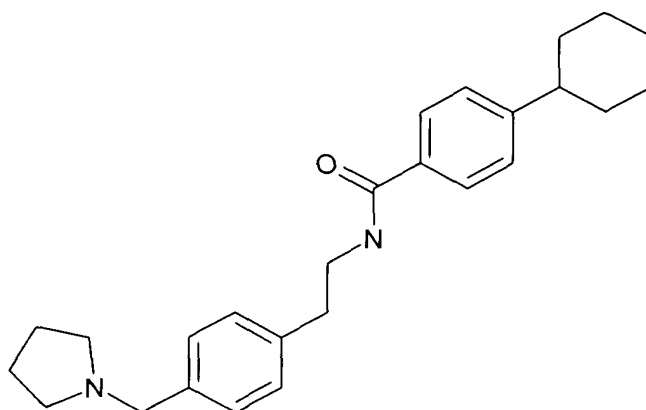
Prepared according to general working method II from 4-piperidinopiperidine (84.1 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Novo Nordisk A/S

Yield: 3.0 mg (1.5 % of theory)

 $C_{24}H_{38}N_4O$ (M= 398.597)calc.: molar peak $(0.5M+H)^+$: 200fnd. : molar peak $(0.5M+H)^+$: 200Retention time HPLC: 1.59 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 4:6:0.01 over 8 min).

Example 2.41:

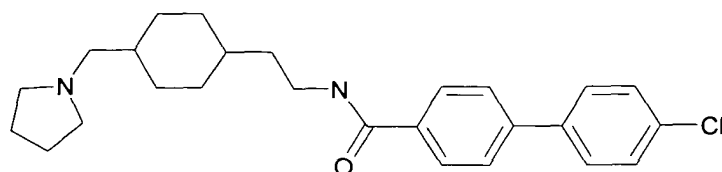
2.41.a 4-cyclohexyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Prepared according to general working method I from 4-cyclohexylbenzoic acid (102 mg, 0.50 mmol) and 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamine (102 mg, 0.50 mmol).

Yield: 2.0 mg (1.0 % of theory)

 $C_{26}H_{34}N_2O$ (M= 390.574)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 391fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 391 R_f value: 0.38 (silica gel, ethyl acetate/methanol/ NH_3 9:1:0.1).**Example 2.42:**

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amide



2.42.a 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamine

1.52 mL conc. hydrochloric acid and 300 mg platinum oxide are added to a solution of 500 mg (2.45 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (cf. Example 1.1.h) in 10 mL methanol. The reaction mixture is stirred at 50°C and 5 bar hydrogen for 50 h. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The further purification is carried out by column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol/ammonia 8:2:0.2).

Yield: 130 mg (25.3 % of theory)

$C_{13}H_{26}N_2$ (M= 210.366)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 211

find. : molar peak (M+H)⁺: 211

R_f value: 0.14 (silica gel, dichloromethane/methanol/NH₃ 8:2:0.2).

2.42.b 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I from 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (116 mg, 0.50 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamine (105 mg, 0.50 mmol).

Yield: 53.0 mg (24.9 % of theory)

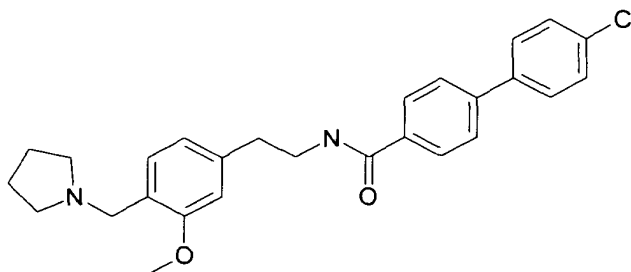
$C_{26}H_{33}ClN_2O$ (M= 425.019)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 425/427

find. : molar peak (M+H)⁺: 425/427

R_f value: 0.16 (silica gel, ethyl acetate/methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Example 2.43: 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.43.a 4-cyanomethyl-2-methoxy-benzoic acid

Prepared analogously to Example 1.1.d from methyl 4-cyanomethyl-2-methoxy-benzoate .

Yield: 6.5 g (69.8 % of theory)

$C_{10}H_9NO_3$ (M= 191.18)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 192

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 192

R_f value: 0.64 (silica gel, dichloromethane/ethanol 10:1).

2.43.b (4-hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.e from 4-cyanomethyl-2-methoxy-benzoic acid.

Yield: 4.81 g (81 % of theory)

$C_{10}H_{11}NO_2$ (M= 177.20)

calc.: molar peak $(M)^+$: 177

fn. : molar peak $(M)^+$: 177.

2.43.c (4-bromomethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.f from (4-hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitrile

Yield: 4.2 g (64.6 % of theory)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M= 240.10)

calc.: molar peak $(M)^+$: 239/241

fn. : molar peak $(M)^+$: 239/241

R_f value: 0.84 (silica gel, dichloromethane/ethanol 50:1).

2.43.d (3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile

Prepared analogously to Example 1.1.g from (4-bromomethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitrile and piperidine.

Yield: 0.95 g (24.2 % of theory)

$C_{14}H_{18}N_2O$ (M= 230.31)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 231

find. : molar peak $(M+H)^+$: 231.

2.43.e (3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

Prepared analogously to Example 1.1.h from (3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitrile. The crude product is further reacted immediately without purification.

2.43.f 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I from 2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine and 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid.

Yield: 0.5 g (86.2 % of theory)

melting point: 162-163°C

$C_{27}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 448.99)

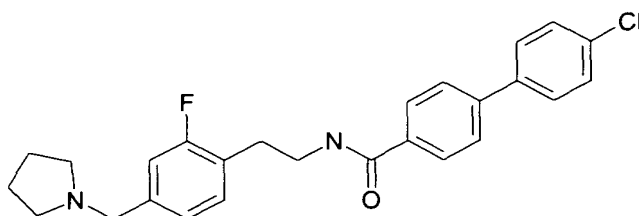
calc.: molar peak $(M+H)^+$: 449/451

find. : molar peak $(M+H)^+$: 449/451

R_f value: 0.85 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 5:1:0.1).

Example 2.44:

4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.44.a (*E*)-3-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-acrylic acid

2.75 g (10 mmol) of palladium acetate and 7.0g (25 mmol) of tri-*o*-tolylphosphane are added to a solution of 20.0 g (100 mmol) of 4-bromo-3-fluoro-benzonitrile in 200 mL DMF. Then 50 mL triethylamine and 30 mL (30 mmol) of ethyl acrylate are added. The reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C, after cooling diluted with 400 mL dichloromethane and washed twice with water. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the residue is taken up in 250 mL methanol with heating. Insoluble constituents are removed by suction filtering through kieselguhr and the filtrate is evaporated down by half in the rotary evaporator. After filtering again, it is combined with 150 mL THF, 100 mL MeOH and 43 mL 2N NaOH and stirred for 2 h at ambient temperature. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the residue is combined with 100 mL water. After extraction with ether the aqueous phase is acidified with conc. hydrochloric acid. The crystals precipitated are dissolved in 300 ml of warm ethyl acetate, the aqueous phase is separated off. The ethyl acetate is distilled off and the crystals obtained are suspended in ether and suction filtered.

Yield: 11.5 g (60.2 % of theory)

melting point: 214-218°C.

2.44.b 3-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-propionic acid

A solution of 11.5 g (60 mmol) of (*E*)-3-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-acrylic acid in 200 mL water is combined with 4.0 g 5% Pd/C and 24.4 g potassium carbonate. The mixture is shaken for 6 h at ambient temperature and normal hydrogen pressure in the autoclave. After suction filtering of the catalyst the mother liquor is acidified with conc. hydrochloric acid. The precipitated

crystals are dissolved in 250 ml warm ethyl acetate and dried and the ethyl acetate is distilled off. The crystals obtained are stirred with ether/hexane and suction filtered.

Yield: 900 mg (98.0 % of theory)

melting point: 102-106°C.

2.44.c tert.butyl [2-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbaminate

1.25 mL triethylamine and 0.61 mL (2.8 mmol) of diphenylphosphorylazide are added to a solution of 500 mg (2.6 mmol) of 3-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-propionic acid in 5 mL *tert*-butanol. The reaction mixture is refluxed overnight and then the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 9:1).

C₁₄H₁₇FN₂O₂ (M= 264.302)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 265

find. : molar peak (M+H)⁺: 265

2.44.d tert.butyl [2-(4-aminomethyl-2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbaminate

A solution of 138 mg (0.52 mmol) of tert.butyl [2-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbaminate in 15 mL ethanolic ammonia solution is combined with 75 mg of Raney nickel and the mixture is shaken overnight at 50°C and 3 bar hydrogen in the autoclave. After the catalyst has been suction filtered the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

Yield: 137 mg (97.8 % of theory)

C₁₄H₂₁FN₂O₂ (M= 268.334)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 269

find. : molar peak (M+H)⁺: 269.

2.44.e tert.butyl [2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-
carbamate

To a solution of 300 mg (1.12 mmol) of tert.butyl [2-(4-aminomethyl-2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbamate in 15 mL acetonitrile are added successively 42 mg (0.25 mmol) of potassium iodide, 180 mg (1.30 mmol) of potassium carbonate and 0.13 mL (1.11 mmol) of 1,4-dibromobutane. The reaction is stirred for 6h at 78°C. Another 0.08 mL (0.66 mmol) of 1,4-dibromobutane are added and the reaction is stirred overnight at 78°C. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the product further reacted without purification.

Yield: 320 mg (88.8 % of theory)

C₁₈H₂₇FN₂O₂ (M= 322.426)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 323

find. : molar peak (M+H)⁺: 323.

2.44.f 2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine

To a solution of 232 mg (0.72 mmol) of tert.butyl [2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-carbamate in 5 mL dichloromethane is added 1.5 mL trifluoroacetic acid. The reaction mixture is stirred for 2 h at ambient temperature. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the crude product is further reacted without purification.

Yield: 160 mg (100 % of theory)

C₁₃H₁₉FN₂ (M= 222.308)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 223

find. : molar peak (M+H)⁺: 223.

2.44.g 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-[2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method I from 2-(2-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (160 mg, 0.72 mmol) and 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid (168 mg, 0.72 mmol).

Yield: 49 mg (15.6 % of theory)

$C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M= 436.961)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 437/439

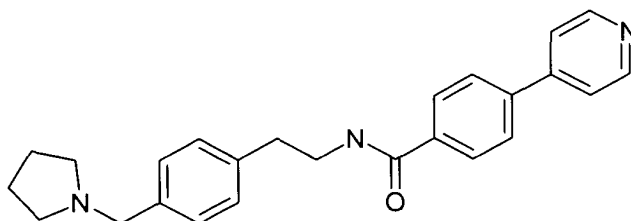
find. : molar peak $(M+H)^+$: 437/439

Retention time HPLC: 6.6 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

Example 2.45:

4-pyridin-4-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



2.45a. methyl 4-pyridin-4-yl-benzoate

3.0 g (15 mmol) of 4-bromo-pyridine is dissolved in 50 mL dioxane and 15 mL 2M sodium carbonate solution. 2.7 g (15 mmol) of 4-methoxycarbonylphenyl-boric acid and 1.73 g (2 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium are added successively and the reaction is refluxed for 6 h. The hot reaction solution is suction filtered through a glass fibre filter. The solvent is eliminated using the rotary evaporator and the purification is carried out by column chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 9:1).

Yield: 845 mg (26.4 % of theory)

$C_{13}H_{11}NO_2$ (M= 213.238)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 214

find. : molar peak (M+H)⁺: 214

Retention time HPLC: 4.1 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.45b. 4-pyridin-4-yl-benzoic acid

0.37 mL (0.74 mmol) of 2N NaOH are added to a solution of 150 mg (0.70 mmol) of methyl 4-pyridin-4-yl-benzoate in 10 mL ethanol. The reaction solution is stirred for 2 h at 60°C and then the pH is adjusted to 6-7 with 1N HCl. After filtration the precipitate formed is dried overnight under high vacuum.

Yield: 84 mg (60.0 % of theory)

C₁₂H₉NO₂ (M= 199.211)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 200

find. : molar peak (M+H)⁺: 200

Retention time HPLC: 2.5 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.45c. 4-pyridin-4-yl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

Prepared according to general working method I from 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (86 mg, 0.42 mmol) and 4-pyridin-4-yl-benzoic acid (84 mg, 0.42 mmol).

Yield: 65 mg (40.0 % of theory)

C₂₅H₂₇N₃O (M= 385.513)

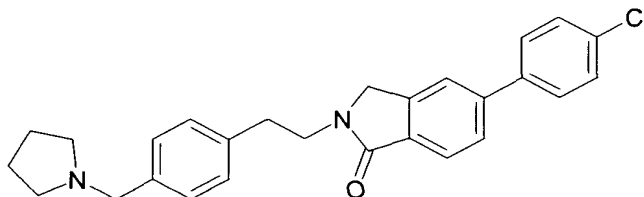
calc.: molar peak (M+H)⁺: 386

find. : molar peak (M+H)⁺: 386

Retention time HPLC: 4.7 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 91:9:0.1).

Example 2.46:

5-(4-chloro-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one



2.46.a ethyl 4-bromo-2-methyl benzoate

A solution of 5.0 g (23.3 mmol) of 4-bromo-2-methyl-benzoic acid in 50 mL ethanolic hydrochloric acid is stirred for 8 h at 45°C. The reaction solution is cooled to ambient temperature overnight and then the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is taken up in ether, filtered and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is further reacted without purification.

R_f value: 0.88 (silica gel, dichloromethane/ethanol 95:5).

2.46.b ethyl 4'-chloro-3-methyl-biphenyl-4-carboxylate

1.66 g (6.83 mmol) of ethyl 4-bromo-2-methyl-benzoate is dissolved in 70 mL dioxane and 7 mL 2M sodium carbonate solution. 1.07 g (6.83 mmol) of 4-chloro-phenyl-boric acid and 0.40 g (0.34 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium are added successively, the reaction is refluxed for 6 h and stirred for a further 60 h at ambient temperature. The hot reaction solution is suction filtered through a glass fibre filter. The solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is combined with water and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 8:2).

Yield: 1.3 g (69.3 % of theory)

C₁₆H₁₅ClO₂ (M= 274.750)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 275/277

find. : molar peak (M+H)⁺: 275/277

R_f value: 0.67 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 8:2).

2.46.c ethyl 3-bromomethyl-4'-chloro-biphenyl-4-carboxylate

78 mg (0.47 mmol) of 2,2'-azobis(isobutyronitrile) are added to a solution of 1.3 g (4.73 mmol) of ethyl 4'-chloro-3-methyl-biphenyl-4-carboxylate and 0.84 g (4.73 mmol) of N-bromosuccinimide in 10 mL carbon tetrachloride. The reaction mixture is refluxed overnight. After filtration the solvent is evaporated down in the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 8:2).

Yield: 1.6 g (62.1 % of theory)

C₁₆H₁₄BrClO₂ (M= 353.646)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 353/355/357

find. : molar peak (M+H)⁺: 353/355/357

R_f value: 0.57 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 8:2).

2.46.d 5-(4-chloro-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one

375 mg (1.47 mmol) of 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine is slowly added dropwise at ambient temperature to a suspension of 800 mg (1.47 mmol) of ethyl 3-bromomethyl-4'-chloro-biphenyl-4-carboxylate and 508 mg (3.68 mmol) of potassium carbonate in 7.5 mL acetonitrile. The reaction mixture is refluxed for 5 hours. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is taken up in water and ethyl acetate. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are dried over magnesium sulphate. After elimination of the solvent using the rotary evaporator the residue is dissolved in DMF and purified by HPLC chromatography (Stable Bond C18; 3.5 µm; water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

Yield: 82 mg (12.9 % of theory)

C₂₇H₂₇ClN₂O₂ (M= 430.982)

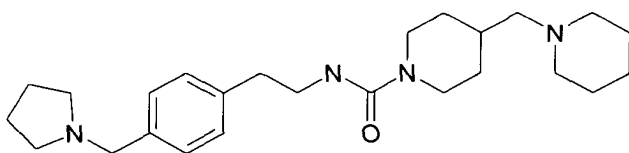
calc.: molar peak (M+H)⁺: 431/433

found.: molar peak (M+H)⁺: 431/433

Retention time HPLC: 6.13 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
water:acetonitrile:formic acid 9:1:9:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

Example 2.47:

4-piperidin-1-ylmethyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide



2.47.a 4-piperidin-1-ylmethyl-pyridine

242 mL piperidine (2.44 mol) are added dropwise to a solution of 100 g (0.61 mol) of 4-chloromethyl-pyridine in 600 mL dry methanol and the reaction mixture is stirred for one hour at 50°C. The solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is made alkaline with 40% sodium hydroxide solution and the aqueous phase extracted with ether. The organic phase is dried over sodium sulphate and after filtration through activated charcoal the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The crude product is further reacted without purification.

Yield: 106 g (98 % of theory)

2.47.b 4-piperidin-1-ylmethyl-piperidine

A solution of 106 g (0.6 mol) of 4-piperidin-1-ylmethyl-pyridine in 1.0 L glacial acetic acid is combined with 7 g platinum dioxide and shaken in the autoclave at ambient temperature and 3 bar hydrogen. After the catalyst has been suction filtered the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The crude product is further reacted without purification.

Yield: 48 g (43.9 % of theory)

2.47.c 4-piperidin-1-ylmethyl-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 4-piperidin-1-ylmethyl-piperidine (182 mg, 1.00 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (204 mg, 1.00 mmol).

Yield: 160.0 mg (38.8 % of theory)

C₂₅H₄₀N₄O (M= 412.624)

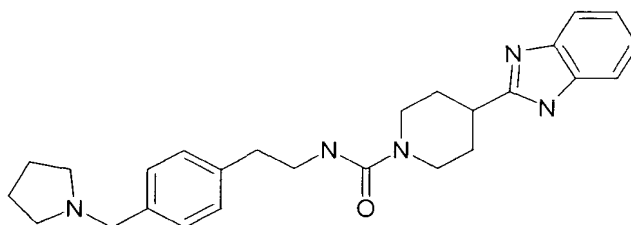
calc.: molar peak (M+H)⁺: 413

fn. : molar peak (M+H)⁺: 413

Retention time HPLC: 1.75 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 4:6:0.01 over 8 min).

Example 2.48:



2.48.a 4-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amide

Prepared according to general working method II from 2-piperidin-4-yl-1*H*-benzoimidazole (164 mg, 1.00 mmol) and 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (204 mg, 1.00 mmol).

Yield: 80.0 mg (18.5 % of theory)

C₂₆H₃₃N₅O (M= 431.586)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 432

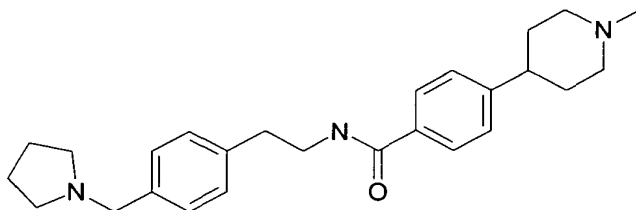
fn. : molar peak (M+H)⁺: 432

Retention time HPLC: 2.80 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 4:6:0.01 over 8 min).

Example 2.49:

4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



2.49.a methyl 4-piperidin-4-yl-benzoate

4.0 mL 1M hydrochloric acid and 200 mg platinum oxide are added to a solution of 695 mg (3.26 mmol) of methyl 4-pyridin-4-yl-benzoate (cf. Example 2.45.a) in 10 mL ethanol. The reaction mixture is stirred for 2 h at ambient temperature and 3 bar hydrogen. After another 300 mg platinum oxide and 6.0 mL 1M hydrochloric acid have been added the mixture is stirred for a further 16 h at ambient temperature and 3 bar hydrogen. After separation of the catalyst the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The crude product is further reacted without purification.

Yield: 589 mg (82.4 % of theory)

C₁₃H₁₇NO₂ (M= 219.286)

calc.: molar peak (M+H)⁺: 220

find. : molar peak (M+H)⁺: 220

Retention time HPLC: 3.5 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.49.b methyl 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzoate

48 mg (2.00 mmol) of sodium hydride is added batchwise to a solution of 429 mg (1.96 mmol) of methyl 4-piperidin-4-yl-benzoate in 10 mL DMF under a nitrogen atmosphere at 0°C. The reaction mixture is stirred for 1 h at ambient temperature. 0.13 mL (2.10 mmol) of methyl iodide is added dropwise and the

solution is stirred for two hours at ambient temperature. The reaction solution is combined with water, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The purification is carried out by column chromatography (silica gel; dichloromethane/methanol 8:2).

Yield: 70 mg (15.3 % of theory)

$C_{14}H_{19}NO_2$ (M= 233.313)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 234

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 234

Retention time HPLC: 2.7 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.49.c 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid

0.37 mL (0.74 mmol) of 2N NaOH are added to a solution of 70 mg (0.30 mmol) of methyl 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzoate in 10 mL ethanol. The reaction solution is stirred for 2 h at 60°C and then adjusted to pH 6-7 using 1N HCl. After filtration the precipitate formed is dried overnight under high vacuum.

Yield: 50 mg (76.0 % of theory)

$C_{13}H_{17}NO_2$ (M= 219.286)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 220

fd. : molar peak $(M+H)^+$: 220

Retention time HPLC: 1.5 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

2.49.d 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide

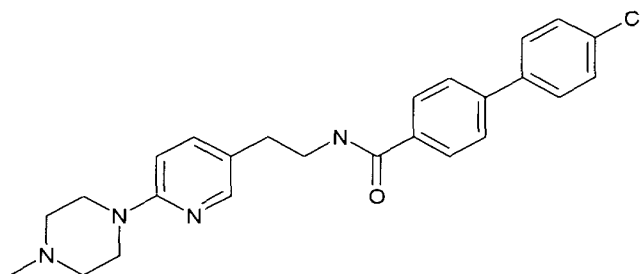
Prepared according to general working method I from 2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamine (47 mg, 0.23 mmol) and 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid (50 mg, 0.23 mmol).

Yield: 22 mg (23.8 % of theory)

Novo Nordisk A/S

 $C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405.588)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 406fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 406Retention time HPLC: 2.4 min (Stable Bond C18; 3.5 μ m;

water:acetonitrile:formic acid 9:1:0.01 towards 1:9:0.01 over 9 min).

Example 2.50:

1.21.a 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amide

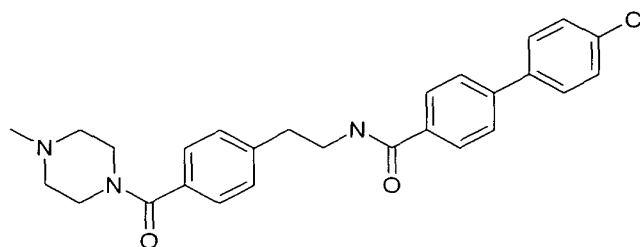
Prepared analogously to Example 1.1.i from 2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamine and 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid.

Yield: 0.94 g (96 % of theory)

melting point: 211-213°C

 $C_{25}H_{27}ClN_4O$ (M= 434.97)calc.: molar peak $(M+H)^+$: 435/437fnd. : molar peak $(M+H)^+$: 435/437.

Example 2.51: 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amide



2.51.a [4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitrile

A solution of 2 g (12.41 mmol) of 4-cyanomethyl-benzoic acid, 1.25 g (12.5 mmol) of N-methylpiperazine, 4.01 g (12.5 mmol) of TBTU and 3.48 ml (25 mmol) of triethylamine in 40 ml DMF is stirred for 12 hours at ambient temperature. Then the reaction mixture is evaporated down to some extent and combined with water. This mixture is extracted with ethyl acetate and the solvent is distilled off using the rotary evaporator. The aqueous phase is also evaporated down and the organic phase is combined with the residue. The purification is carried out by column chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/ ethanol/ammonia 30:1:0.1).

Yield: 2.6 g (86 % of theory)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M= 243.31)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 244

fn. : molar peak $(M+H)^+$: 244

R_f value: 0.35 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 20:1:0.1).

2.51.b [4-(2-amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone
Prepared analogously to Example 1.1.i from [4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitrile.

Yield: 2.9 g (90 % of theory)

$C_{14}H_{21}N_3O \times HCl$ (M= 283.80)

R_f value: 0.25 (silica gel, dichloromethane/ethanol/ammonia 10:1:0.1).

2.51.c 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid-{2-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amide

Prepared according to general working method I from [4-(2-amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone and 4'-chloro-biphenyl-4-carboxylic acid.

Yield: 0.18 g (48.4 % of theory)

melting point: 217-218°C

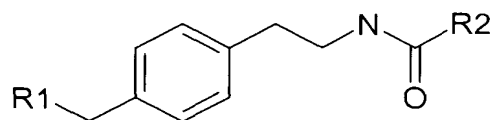
$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 461.99)

calc.: molar peak $(M+H)^+$: 462/464


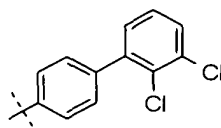

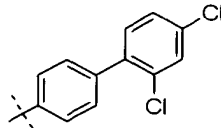

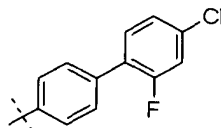

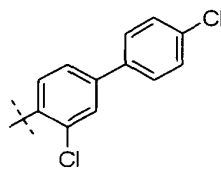

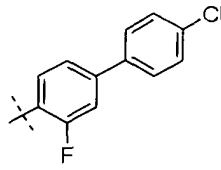

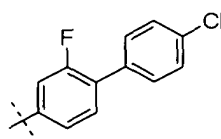

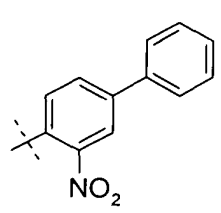

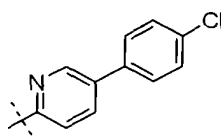
find. : molar peak (M+H)⁺: 462/464


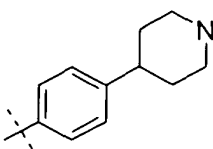

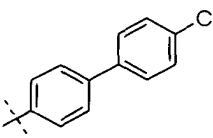
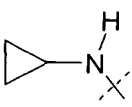
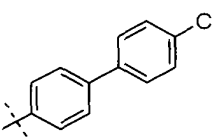
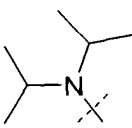
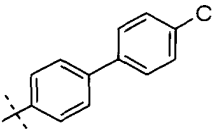
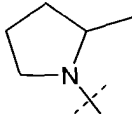
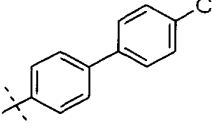
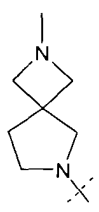
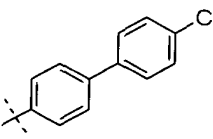
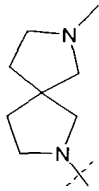
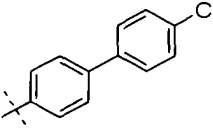
R_f value: 0.25 (silica gel, dichloromethane/methanol/ammonia 10:1:0.1).

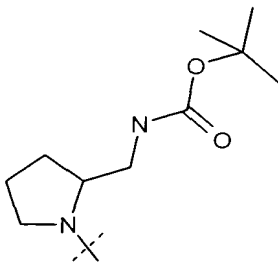
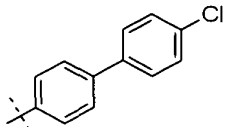
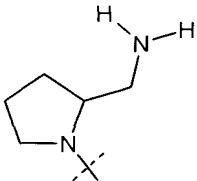
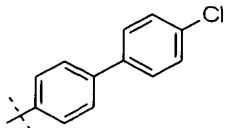
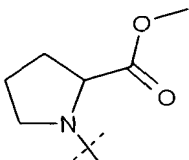
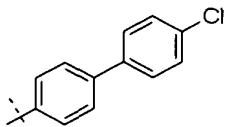
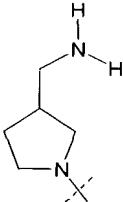
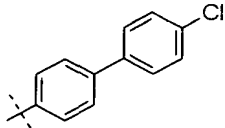
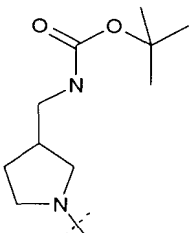
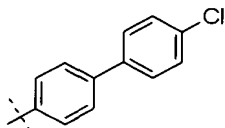
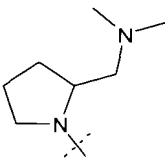
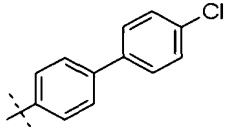
The following compounds are prepared analogously to Example 2.1:


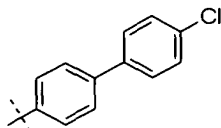

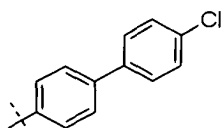
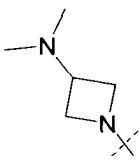
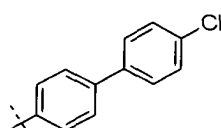
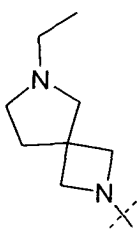
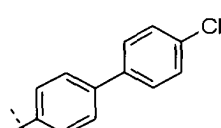
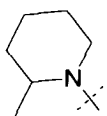
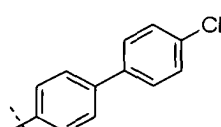
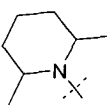
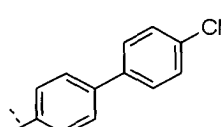
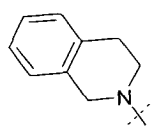
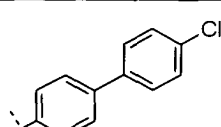
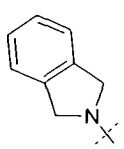
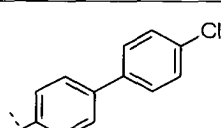


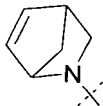
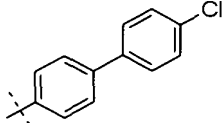
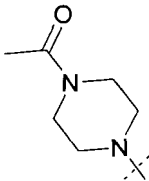
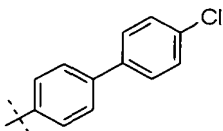
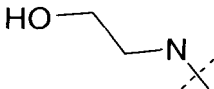
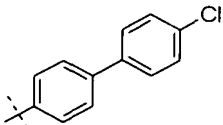
Example	R1	R2
2.52		
2.53		
2.54		
2.55		
2.56		
2.57		

2.58		
2.59		
2.60		
2.61		
2.62		
2.63		
2.64		
2.65		

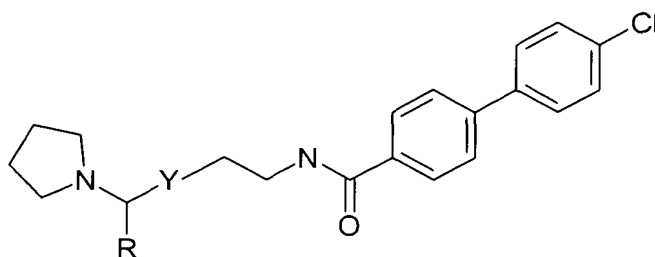
2.66		
2.67		
2.68		
2.69		
2.70		
2.71		
2.72		

2.73		
2.74		
2.75		
2.76		
2.77		
2.78		

2.79		
2.80		
2.81		
2.82		
2.83		
2.84		
2.85		
2.86		

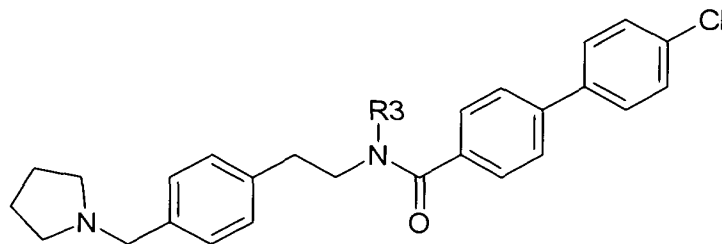
2.87		
2.88		
2.89		

The following compounds are prepared analogously to Example 2.1:

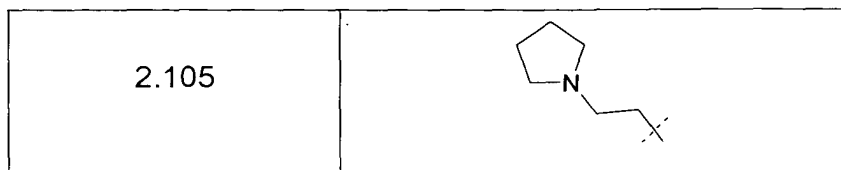


Example	<u>Y</u>	<u>R</u>
2.90		H
2.91		H
2.92		H
2.93		H
2.94		H
2.95		Me

The following compounds are prepared analogously to Example 2.5:



Example	R3
2.96	
2.97	
2.98	
2.99	
2.100	
2.101	
2.102	
2.103	
2.104	



Some test methods for determining an MCH-receptor antagonistic activity will now be described. In addition, other test methods known to the skilled man are used, e.g. by inhibiting the MCH-receptor-mediated inhibition of cAMP production, as described by Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 and by biosensory measurement of the binding of MCH to the MCH receptor in the presence of antagonistic substances by plasmon resonance, as described by Karlsson OP and Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138. Other methods of testing antagonistic activity to MCH receptors are contained in the references and patent documents mentioned hereinbefore, and the description of the test methods used is hereby incorporated in this application.

MCH-1 receptor binding test

Method: MCH binding to hMCH-1R transfected cells
Species: Human
Test cell: hMCH-1R stably transfected into CHO/Galpha16 cells
Results: IC50 values

Membranes from CHO/Galpha16 cells stably transfected with human hMCH-1R are resuspended using a syringe (needle 0.6 x 25 mm) and diluted in test buffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % bovine serum albumin (protease-free), 0.021 % bacitracin, 1 µg/ml aprotinin, 1 µg/ml leupeptin and 1 µM phosphoramidone) to a concentration of 5 to 15 µg/ml. 200 microlitres of this membrane fraction (contains 1 to 3 µg of protein) are incubated for 60 minutes at ambient temperature with 100 pM of ¹²⁵I-tyrosyl

melanin concentrating hormone (^{125}I -MCH commercially obtainable from NEN) and increasing concentrations of the test compound in a final volume of 250 microlitres. After the incubation the reaction is filtered using a cell harvester through 0.5% PEI treated glass fibre filters (GF/B, Unifilter Packard). The membrane-bound radioactivity retained on the filter is then determined after the addition of scintillator substance (Packard Microscint 20) in a measuring device (TopCount of Packard).

The non-specific binding is defined as bound radioactivity in the presence of 1 micromolar MCH during the incubation period.

The analysis of the concentration binding curve is carried out on the assumption of one receptor binding site.

Standard:

Non-labelled MCH competes with labelled ^{125}I -MCH for the receptor binding with an IC_{50} value of between 0.06 and 0.15 nM.

The K_D value of the radioligand is 0.156 nM.

MCH-1 receptor-coupled Ca^{2+} mobilisation test

Method: Calcium mobilisation test with human MCH (FLIPR³⁸⁴)
Species: Human
Test cells: CHO/ Galpha 16 cells stably transfected with hMCH-R1
Results: 1st measurement: % stimulation of the reference (MCH 10^{-6}M)
2nd measurement: pKB value

Reagents:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES buffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)

bovine serum albumin (protease-free)	(Serva)
DMSO	(Serva)
Ham's F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Clonal CHO/Galpha16 hMCH-R1 cells are cultivated in Ham's F12 cell culture medium (with L-glutamine; BioWhittaker; Cat.No.: BE12-615F). This contains per 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-glutamine (200 mM stock solution), 3 ml hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml zeocin (100 µg/ml stock solution). One day before the experiment the cells are plated on a 384-well microtitre plate (black-walled with a transparent base, made by Costar) in a density of 2500 cells per cavity and cultivated in the above medium overnight at 37°C, 5% CO₂ and 95% relative humidity. On the day of the experiment the cells are incubated with cell culture medium to which 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid have been added, at 37°C for 45 minutes. After charging with fluorescent dye the cells are washed four times with Hanks buffer solution (1 x HBSS, 20 mM HEPES), which is combined with 0.07% Probenicid. The test substances are diluted in Hanks buffer solution, combined with 2.5% DMSO. The background fluorescence of non-stimulated cells is measured in the presence of substance in the 384-well microtitre plate five minutes after the last washing step in the FLIPR³⁸⁴ apparatus (Molecular Devices; excitation wavelength: 488 nm; emission wavelength: bandpass 510 to 570 nm). To stimulate the cells MCH is diluted in Hanks buffer with 0.1% BSA, pipetted into the 384-well cell culture plate 35 minutes after the last washing step and the MCH-stimulated fluorescence is then measured in the FLIPR³⁸⁴ apparatus.

Data analysis:

1st measurement: The cellular Ca^{2+} mobilisation is measured as the peak of the relative fluorescence minus the background and is expressed as the percentage of the maximum signal of the reference (MCH 10^{-6}M). This measurement serves to identify any possible agonistic effect of a test substance.

2nd measurement: The cellular Ca^{2+} mobilisation is measured as the peak of the relative fluorescence minus the background and is expressed as the percentage of the maximum signal of the reference (MCH 10^{-6}M , signal is standardised to 100%). The EC_{50} values of the MCH dosage activity curve with and without test substance (defined concentration) are determined graphically by the GraphPad Prism 2.01 curve program. MCH antagonists cause the MCH stimulation curve to shift to the right in the graph plotted.

The inhibition is expressed as a pKB value:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50(\text{testsubstance}+\text{MCH})} / \text{EC}_{50(\text{MCH})} - 1) - \log C_{(\text{testsubstance})}$$

The compounds according to the invention, including their salts, exhibit an MCH-receptor antagonistic activity in the tests mentioned above. Using the MCH-1 receptor binding test described above an antagonistic activity is obtained in a dosage range from about 10^{-10} to 10^{-5} M, particularly from 10^{-9} to 10^{-6} M.

The following IC_{50} values were determined using the MCH-1 receptor binding test described above:

Compound according to Example No.	IC_{50} value
1.14	2.1 nM
2.4	3.5 nM
2.12	30.5 nM

Some examples of formulations will be described hereinafter, wherein the term "active substance" denotes one or more compounds according to the invention, including their salts. In the case of one of the combinations with one or more active substances described, the term "active substance" also includes the additional active substances.

Example 3

Capsules for powder inhalation containing 1 mg active substance

Composition:

1 capsule for powder inhalation contains:

active substance	1.0 mg
lactose	20.0 mg
hard gelatine capsules	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Method of preparation:

The active substance is ground to the particle size required for inhalation.

The ground active substance is homogeneously mixed with the lactose. The mixture is packed into hard gelatine capsules.

Example 4

Inhalable solution for Respimat[®] containing 1 mg active substance

Composition:

1 spray contains:

active substance	1.0	mg
benzalkonium chloride	0.002	mg
disodium edetate	0.0075	mg
purified water ad	15.0	µl

Method of preparation:

The active substance and benzalkonium chloride are dissolved in water and packed into Respimat® cartridges.

Example 5

Inhalable solution for nebulisers containing 1 mg active substance

Composition:

1 vial contains:

active substance	0.1 g
sodium chloride	0.18 g
benzalkonium chloride	0.002 g
purified water ad	20.0 ml

Method of preparation:

The active substance, sodium chloride and benzalkonium chloride are dissolved in water.

Example 6

Propellant type metered dose aerosol containing 1 mg active substance

Composition:

1 spray contains:

active substance	1.0 mg
lecithin	0.1 %
propellant gas ad	50.0 µl

Method of preparation:

The micronised active substance is homogeneously suspended in the mixture of lecithin and propellant gas. The suspension is transferred into a pressurised container with a metering valve.

Example 7

Nasal spray containing 1 mg active substance

Composition:

active substance	1.0 mg
sodium chloride	0.9 mg
benzalkonium chloride	0.025 mg
disodium edetate	0.05 mg
purified water ad	0.1 ml

Method of preparation:

The active substance and the excipients are dissolved in water and transferred into a corresponding container.

Example 8

Injectable solution containing 5 mg of active substance per 5 ml

Composition:

active substance	5 mg
glucose	250 mg
human serum albumin	10 mg
glycofurol	250 mg
water for injections ad	5 ml

Preparation:

Glycofurol and glucose are dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into ampoules under nitrogen gas.

Injectable solution containing 100 mg of active substance per 20 ml

Composition:

active substance	100 mg
monopotassium dihydrogen phosphate	
= KH_2PO_4	12 mg
disodium hydrogen phosphate	
= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
sodium chloride	180 mg
human serum albumin	50 mg
Polysorbate 80	20 mg
water for injections ad	20 ml

Preparation:

Polysorbate 80, sodium chloride, monopotassium dihydrogen phosphate and disodium hydrogen phosphate are dissolved in water for injections (Wfl); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfl; transferred into ampoules.

Example 10

Lyophilisate containing 10 mg of active substance

Composition:

Active substance	10 mg
Mannitol	300 mg
human serum albumin	20 mg

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into vials; freeze-dried.

Solvent for lyophilisate:

Polysorbate 80 = Tween 80	20 mg
mannitol	200 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80 and mannitol are dissolved in water for injections (Wfi); transferred into ampoules.

Example 11

Tablets containing 20 mg of active substance

Composition:

active substance	20 mg
lactose	120 mg
maize starch	40 mg
magnesium stearate	2 mg
Povidone K 25	18 mg

Preparation:

Active substance, lactose and maize starch are homogeneously mixed; granulated with an aqueous solution of Povidone; mixed with magnesium stearate; compressed in a tablet press; weight of tablet 200 mg.

Capsules containing 20 mg active substance

Composition:

active substance	20 mg
maize starch	80 mg
highly dispersed silica	5 mg
magnesium stearate	2.5 mg

Preparation:

Active substance, maize starch and silica are homogeneously mixed; mixed with magnesium stearate; the mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example 13

Suppositories containing 50 mg of active substance

Composition:

active substance	50 mg
hard fat (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Preparation:

Hard fat is melted at about 38°C; ground active substance is homogeneously dispersed in the molten hard fat; after cooling to about 35°C it is poured into chilled moulds.

Injectable solution containing 10 mg of active substance per 1 ml

Composition:

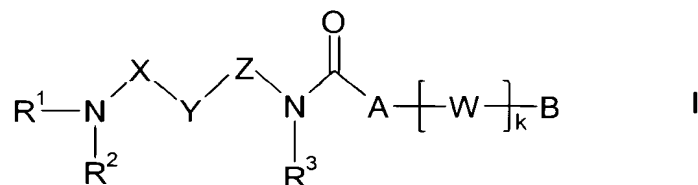
active substance	10 mg
mannitol	50 mg
human serum albumin	10 mg
water for injections ad	1 ml

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into ampoules under nitrogen gas.

Abstract

The present invention relates to carboxamide compounds of general formula I



wherein the groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ and k have the meanings given in claim 1. Moreover the invention relates to process for preparing the above mentioned carboxamides as well as pharmaceutical compositions containing at least one carboxamide according to the invention. In view of their MCH-receptor antagonistic activity the pharmaceutical compositions according to the invention are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 38 865.2

Anmeldetag: 24. August 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim/DE; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd/DK.

Bezeichnung: Neue Carbonsäureamid-Verbindungen mit MCH-
antagonistischer Wirkung, diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer
Herstellung

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wohner

**Neue Carbonsäureamid-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung, diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäureamid-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren physiologisch verträglichen Salze sowie deren Verwendung als MCH-Antagonisten und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ferner sind solche Arzneimittel und ein Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

Hintergrund der Erfindung


Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden

im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas
5 leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung
10 ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

15 Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche Glykoprotein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs)
20 aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).



25 Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch
30 konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt

zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

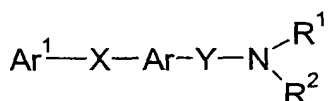
Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.

6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

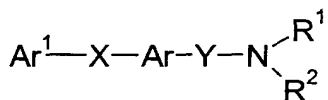
- 5 In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



- in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein
10 kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

15

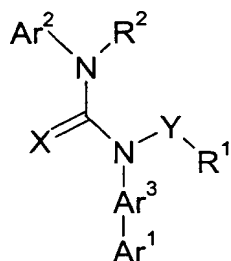
Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



- in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹ und R² unabhängig
20 voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

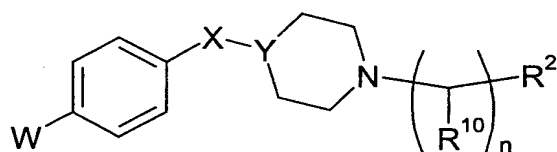
25

Weitere Amin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Aktivität werden in der WO 02/057233 (Schering Corp.) vorgeschlagen. Die Verbindungen fallen unter die allgemeine Formel



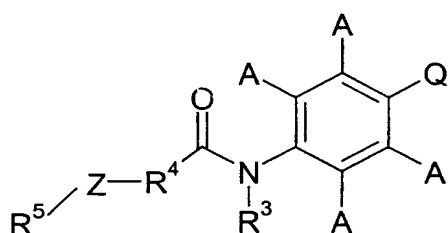
worin Ar¹, Ar², Ar³ u. a. Aryl oder Heteroaryl, X O, S oder N-CN, Y eine Einfachbindung oder C₁₋₄-Alkylen bedeuten sowie R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 5 Ebenfalls eine MCH-antagonistische Wirkung wird in der WO 02/051809 (Schering Corp.) beschrieben im Zusammenhang mit Piperidin-Derivaten der Formel



- in der W eine näher definierte Aminocarbonyl- oder Carbonylamino-Gruppe, X -CHR⁸, -CO-, -C(=NOR⁹)- oder -CR⁸=, Y CH, C(OH), C(C₁₋₄-Alkoxy) oder im Falle einer
 10 Doppelbindung C, R² eine substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, R¹⁰ H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeuten und die übrigen Reste die angegebene Bedeutung besitzen.

Carbonsäureamide als Antagonisten des humanen 11CBy Rezeptors werden in der WO 02/10146 (Smithkline Beecham) vorgeschlagen. Die Verbindungen sind Vertreter der allgemeinen Strukturformel

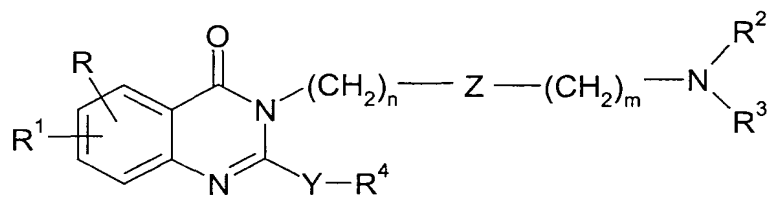


- in der A H, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Acyl, Halogen, OH, CN oder CF₃, R³ H, Methyl oder Ethyl, R⁴ einen gegebenenfalls substituierten aromatischen carbocyclischen oder
 20 heterocyclischen Ring, Z O, S, NH, CH₂ oder eine Einfachbindung, R⁵ einen gegebenenfalls substituierten aromatischen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, Q die Gruppe -X-Y-NR¹(R²) bedeuten, wobei gemäß unterschiedlicher Fallgestaltungen X O, S oder N, Y eine Alkylen- oder

eine Cycloalkylen-Gruppe, die auch substituiert sein kann, und R^1 und R^2 Alkyl oder Phenyl-Alkyl bedeuten können, wobei R^1 und R^2 , R^1 und Y oder R^1 und X auch unter Ausbildung eines Ringsystem, wie angegeben, miteinander verbunden sein können.

- 5 Weitere Verbindungen mit MCH-antagonistischen Eigenschaften werden in den Offenlegungsschriften WO 02/06245, WO 02/04433, WO 01/87834, WO 01/21169 und JP 2001/226269 vorgeschlagen.

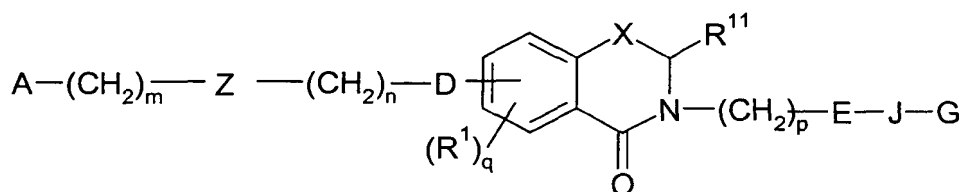
Chinazolinon-Verbindungen der allgemeinen Formel



werden in der WO 01/23365 (Merck), worin Z eine Bindung oder Phenylen bedeutet, und in der WO 01/23364 (Merck), worin Z Cyclohexylen bedeutet, beschrieben. Ferner bedeuten Y eine Bindung oder C_{2-4} -Alkenyl und R^4 Aryl, Cycloalkyl, Phenylalkyl oder ein
 15 heterocyclisches System. Diese Verbindungen werden als GPIbIX Inhibitoren, insbesondere als Inhibitoren dieses Rezeptors mit dem von Willebrand Faktor (vWF) Liganden beschrieben.

Darüber hinaus werden aromatische Verbindungen, die eine Amid-Brücke und eine Amin-Gruppe enthalten können, in der Literatur für weitere Indikationen vorgeschlagen. So werden in der WO 99/01127 (Smithkline Beecham Corp.) Verbindungen der allgemeinen Formel Ar-A-E, worin Ar eine gegebenenfalls substituierte aromatische mono- oder bicyclische Gruppe, A eine Amid- oder Aminbrücke und E unter anderem eine Phenylgruppe, die in para-Position über eine Spacer-Gruppe B mit einer
 25 substituierten Aminoalkylen-Gruppe substituiert ist, beschrieben. Diese Verbindungen werden als CCR5 Rezeptor-Liganden zur Behandlung u.a. von Asthma, atopischen Erkrankungen und rheumatoider Arthritis vorgeschlagen.

In der WO 01/72712 (Cor Therapeutics Inc.) werden Isochinolin-Verbindungen der
 30 folgenden Formel beschrieben



in der A eine gegebenenfalls substituierte Amino- oder Amidino-Gruppe, Z eine Bindung oder einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl, Alkynyl oder Aryl-Spacergruppe, m und n 0 bis 3, D eine Bindung oder eine angegebene Brücke, X NR^{12} oder CHR^{12} , p 0 bis 3, E neben
 5 angegebenen Ether-, Amin-, Amid und Carboxylgruppen auch eine Bindung, J eine Bindung, eine Cycloalkylen-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroaryl-Gruppe, G eine näher spezifizierte Amid-, Imino- oder Amidino-Gruppen bedeuten und die übrigen Reste die angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen werden als Inhibitoren des isolierten Faktors Xa sowie der Blutkoagulation und damit als antithrombotische und trombolytische Wirkstoffe vorgeschlagen.

In der DE 197 18 181 A1 (Boehringer Ingelheim) werden disubstituierte bicyclische Heterocyclen der Formel



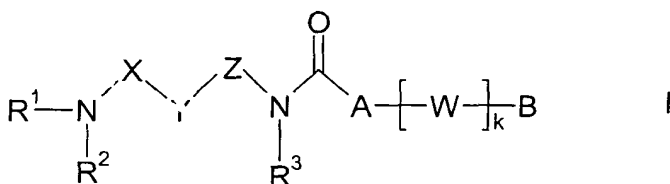
15 vorgestellt, worin R_a eine von näher spezifizierten Aminogruppen oder gegebenenfalls auch eine $R_4-SO_2-NR_5$ - oder eine R_4-SO_2 -Gruppe mit den für R_4 und R_5 angegebenen Bedeutungen darstellen kann, A eine Phenyl- C_{1-3} -alkylengruppe, eine $n-C_{2-6}$ -Alkylengruppe oder eine C_{5-7} -Cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppe, die wie angegeben substituiert sein können, Het eine gegebenenfalls substituierte Benzimidazol, Indol, Tetrahydrochinolinon oder Chinazolinon-Gruppe, Ar eine gegebenenfalls substituierte
 20 Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinyl-Gruppe und E eine Cyano- oder $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe bedeuten, in der R_b H, OH, C_{1-3} -Alkyl oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt. Diese Verbindungen werden als Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit
 25 verlängernde Wirkstoffe vorgeschlagen.

Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Carbonsäureamid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R^3

H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-6} -Alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl

X

eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

5

wobei die Alkylen-Brücke mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

10 Z

eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, wobei in der Gruppe Z eine -CH₂-Gruppe durch -O- oder -NR⁵- ersetzt sein kann,

15

wobei ein oder zwei C-Atome der Alkylen-Brücke unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-Rest, Amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

20

wobei R³ mit Z unter Einschluss des mit R³ verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

A, Y

25

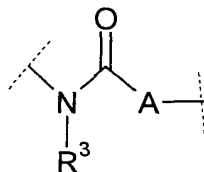
wobei R¹ mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

30

wobei R³ mit Y unter Einschluss der Gruppe Z und des mit R³ und Z verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten, gesättigten oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, oder

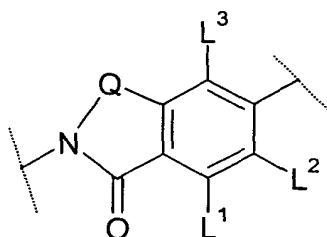
wobei A und R³ derart miteinander verbunden sein können, dass

die Gruppe



der Formel I

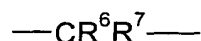
eine Gruppe der Teilformel II



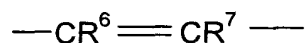
II

bedeutet und

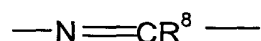
Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



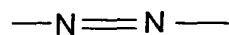
IIIa



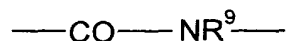
IIIb



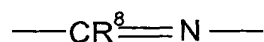
IIIc



IIId



IIIe



IIIf



IIIg

10

L¹, L², L³ unabhängig voneinander eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

15

wobei für den Fall $k=0$ die Gruppe B mit der Gruppe A
über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen
Ringsystems oder

5 über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines
kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein
können,

10 W eine Einfachbindung, -O-, eine C_{1-4} -Alkylen-, C_{2-4} -Alkenylen, C_{2-4} -Alkinylen,
 C_{1-4} -Alkylenoxy-, Oxy- C_{1-4} -Alkylen-, C_{1-3} -Alkylen-oxy- C_{1-3} -Alkylen-, Imino-, N-
(C_{1-3} -Alkyl)-imino-, Imino- C_{1-4} -Alkylen-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino- C_{1-4} -Alkylen-,
 C_{1-4} -Alkylen-imino- oder C_{1-4} -Alkylen-N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino-Gruppe,

15 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-,
 ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/ oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest
und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten
substituiert sein können, und/oder

20 wobei W in den Bedeutungen Alkylen, Oxyalkylen und Alkylenoxyalkylen mit
B auch über eine Doppelbindung verbunden sein kann,

k 0 oder 1,

25 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden
Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 5- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige
30 heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe
mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen
und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

5 wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und/oder

10 wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine -CH₂-Gruppe durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

15 wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₃-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können,

20 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen,

25 R⁶, R⁷,
R⁸, R⁹ unabhängig voneinander H, eine C₁₋₆-Alkyl-, ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander auch Halogen,

30 R¹¹ R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

- 5 R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl oder Cy- C_{1-3} -alkyl,
- 10 R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,
- R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-Amino- C_{1-6} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-Amino- C_{1-6} -alkyl,
- 15 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Dioxolan-2-yl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl,
- R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- 20 R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- 25 R^{21} C_{1-3} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl,
- 30 R^{22} Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-3} -alkylamino, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-,

(Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-,
Methylenedioxy-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-

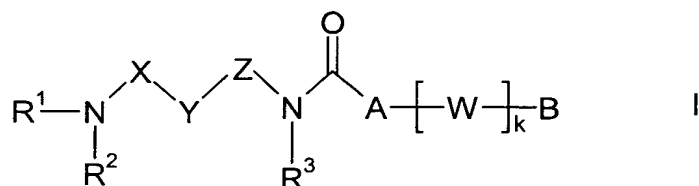
wobei in den Gruppen und Resten A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹ und R¹¹ bis R²²
jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils
ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br
substituiert sein können und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom
gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt
sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
Gemische und deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der
einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder
Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der
entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.
Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen
Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere
Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

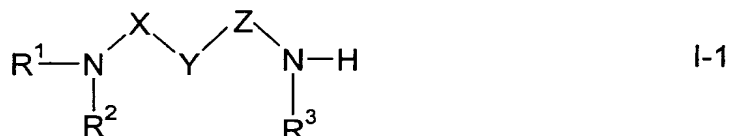
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung
von Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



worin A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k eine der zuvor angegebenen Bedeutungen
aufweisen, bei dem im

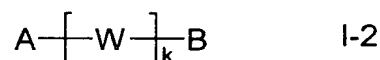
Fall A eines nicht mit der Gruppe A verbundenen Rests R³:

- 5 a) für den Fall, dass A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe, die neben dem Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, bedeutet, mindestens eine Amin-Verbindung der Formel I-1



10 worin R¹, R², R³, X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

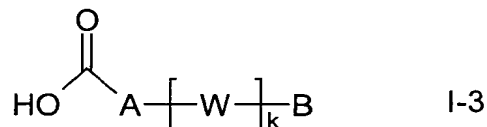
mit CDT (1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) und mindestens einer sekundären Amin-Verbindung der Formel I-2



- 15 worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und die Gruppe A die sek. Amin-Funktion aufweist,

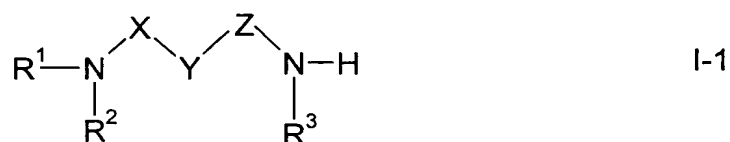
in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und

- 20 b) für die übrigen Fälle mindestens eine Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3



worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 25 mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und mindestens einer Amin-Verbindung der Formel I-1

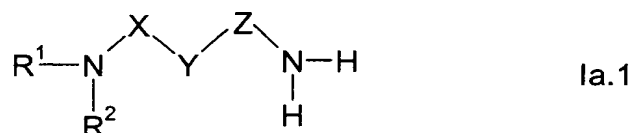


worin R^1 , R^2 , R^3 , X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

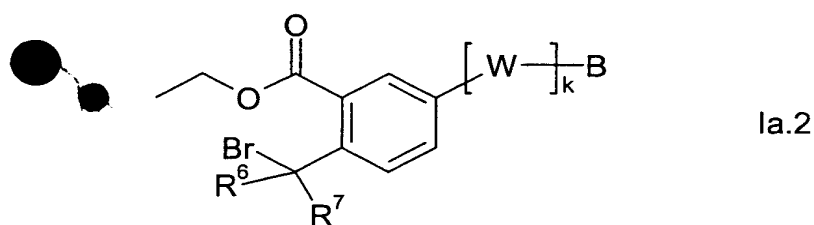
in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer
5 Base umgesetzt wird, und im

Fall B eines mit der Gruppe A verbundenen Rests R^3 :

- 10 a) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ (IIIa) aufweisenden Gruppe Q, wobei R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1

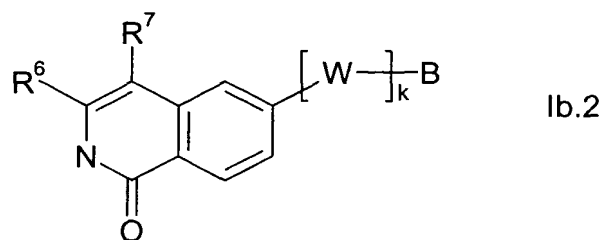


- 15 in der R^1 , R^2 , X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem o-Brommethyl-benzoesäurester-Derivat der Formel Ia.2



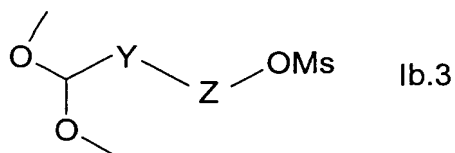
- 20 in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird,

- b) für den Fall einer die Bedeutung $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ (IIIb) aufweisenden Gruppe Q, worin R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, ein Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.2



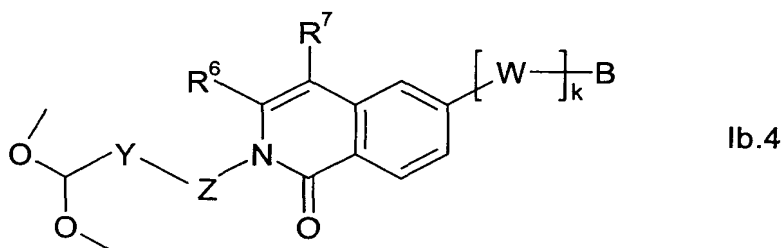
in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ib.3

5



in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4

10

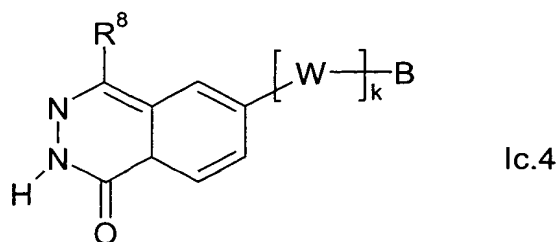


in der R^6 , R^7 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und das Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird,

15

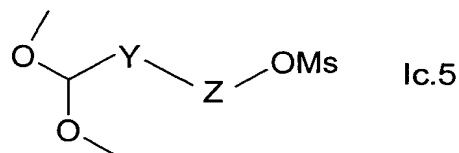
c) für den Fall einer die Bedeutung $-N=CR^8-$ (IIIc) aufweisenden Gruppe Q, in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4

20



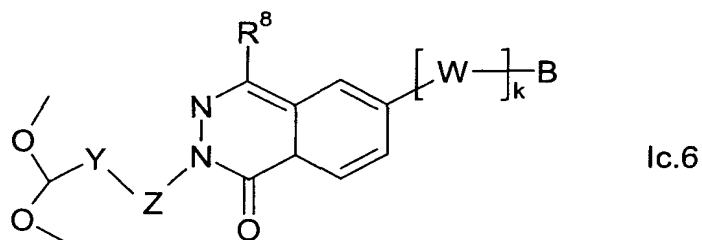
in der R^8 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5

5



in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6

10

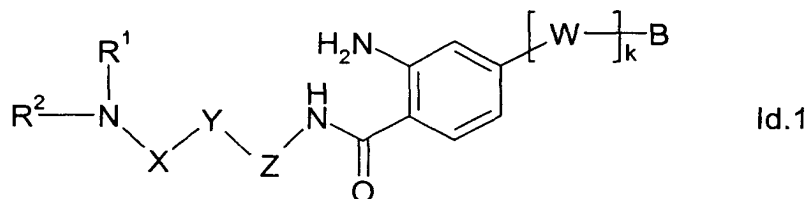


in der R^8 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird, und das so erhaltene Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-N=CR^8-$ (IIIc) bedeutet, derivatisiert wird,

15

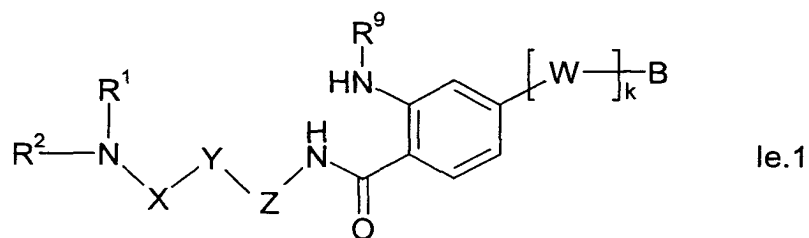
d) für den Fall einer die Bedeutung $-N=N-$ (IIId) aufweisenden Gruppe Q ein o-Aminobenzamid-Derivat der Formel Id.1

20



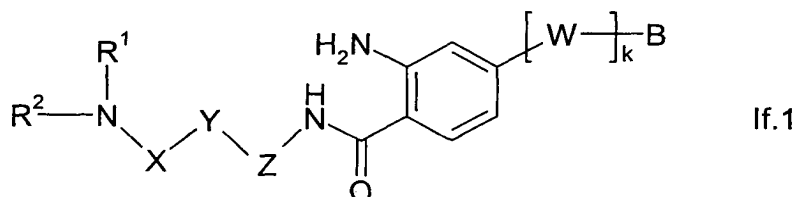
in der R^1 , R^2 , W , B , X , Y , Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure zu der Verbindung der Formel I, in der Q -N=N- bedeutet, umgesetzt wird,

e) für den Fall einer die Bedeutung -CO-NR⁹- (IIIe) aufweisenden Gruppe Q , in der R^9 wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Ie.1



in der R^1 , R^2 , R^9 , W , B , X , Y , Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart von CDI (Carbonyldiimidazol) zu der Verbindung der Formel I, in der Q -CO-NR⁹- bedeutet, umgesetzt wird,

f) für den Fall einer die Bedeutung -CR⁸=N- (III f) aufweisenden Gruppe Q , in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel If.1

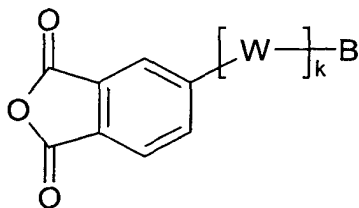


in der R^1 , R^2 , W , B , X , Y , Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer Carbonsäure $R^8\text{COOH}$ mit der angegebenen Bedeutung für R^8 und/oder eines entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivats zu dem Chinazolinon-Derivat der

Formel I, in der Q $-CR^8=N-$ bedeutet, umgesetzt wird,

g) für den Fall einer die Bedeutung $-CO-$ (IIIg) aufweisenden Gruppe Q ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2

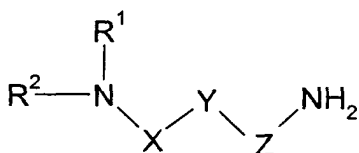
5



Ig.2

in der W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der Formel Ig.1

10



Ig.1

in der R^1 , R^2 , X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-CO-$ bedeutet, umgesetzt wird.

15

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

- 20 Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- 25 Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder

Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

5 Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes als MCH-Antagonist, insbesondere als MCH-1R Antagonist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder
10 Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas, hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem Obesitas, hyperphysealem Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem Obesitas, hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas,
15 infantilem Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder
20 Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

25

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen,
30 insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Carbonsäureamid-

5 Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Carbonsäureamid-Verbindungen und/ oder

10 den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, 15 einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

20

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁹, R¹¹ bis R²², L¹, L² und L³, die zuvor angegebenen Bedeutungen.

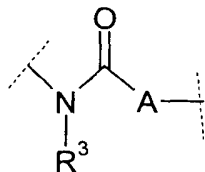
25

Gemäß der ersten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen sind die Gruppe A und der Rest R³ nicht unmittelbar miteinander verbunden. Daher besitzt die Gruppe A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen.

30

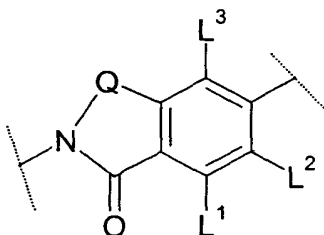
Gemäß der zweiten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen sind die Gruppe A und der Rest R³ derart miteinander verbunden, dass

die Gruppe



der Formel I

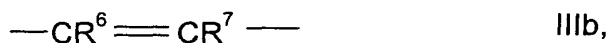
eine Gruppe der Teilformel II



II

bedeutet und

Q eine Gruppe bedeutet, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



10

Hiervon bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Q sind ausgewählt aus den Teilformeln IIId, IIIE, IIIf und IIIg.

Bevorzugt besitzen die Substituenten L¹, L², L³ unabhängig voneinander eine der folgenden Bedeutungen H, F, Cl, Br, CH₃, CHF₂, CF₃, C₂H₅, C₃H₇, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, OC₂H₅, OC₃H₇ und OCH(CH₃)₂.

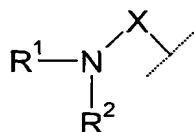
15

Bevorzugt besitzt nur einer der Substituenten L^1 , L^2 , L^3 eine von H unterschiedliche Bedeutung, insbesondere eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen. Besonders bevorzugt bedeuten alle drei Substituenten L^1 , L^2 , L^3 H.

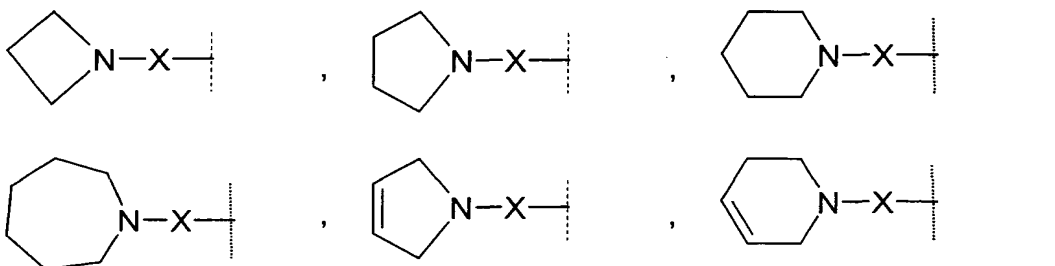
- 5 Bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{2-4} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl oder Di-
 10 (C₁₋₃-alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F
 und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br
 substituiert sein können, und wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor
 definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

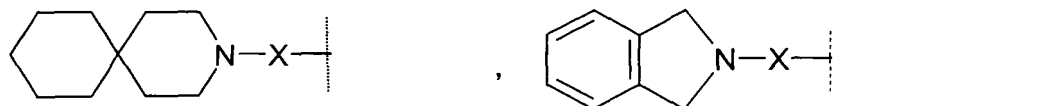
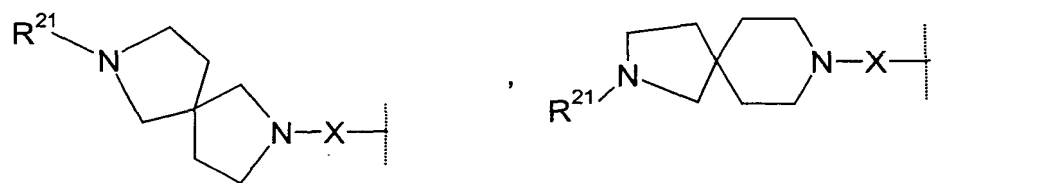
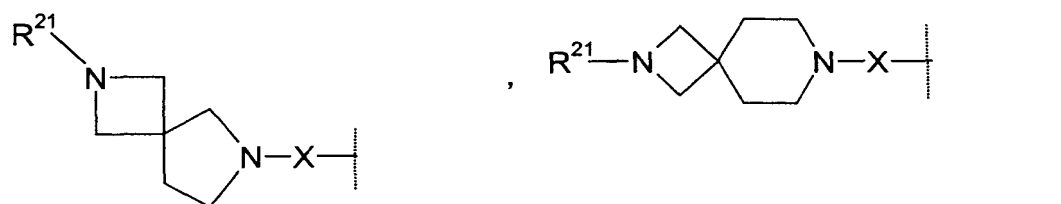
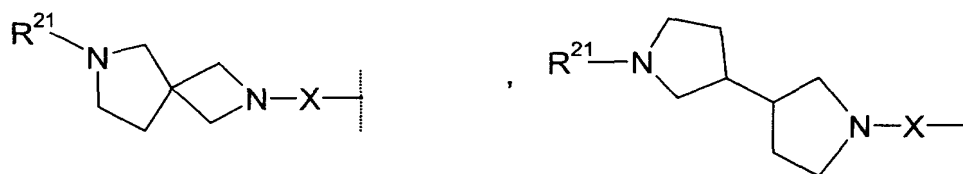
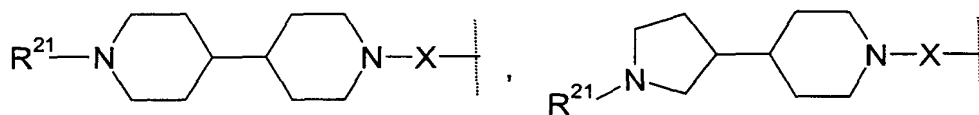
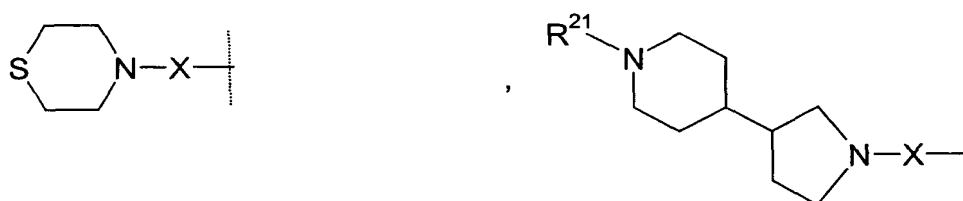
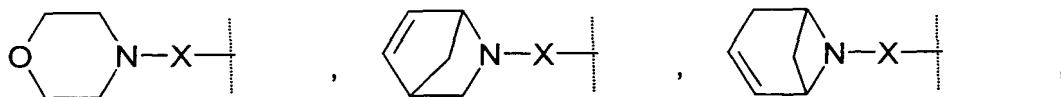
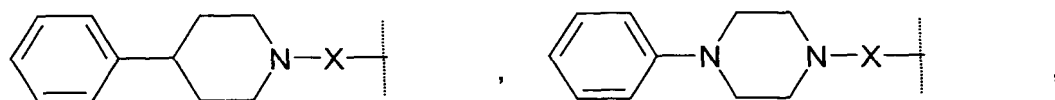
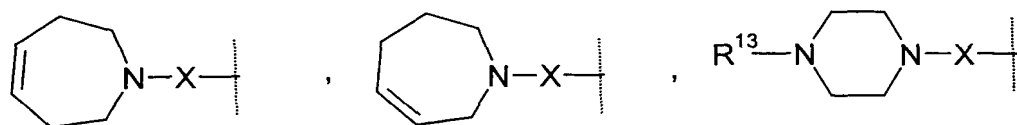
- Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine
 15 Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol,
 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepinyl, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-
 azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Morpholin und
 Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein-
 oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten
 20 Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen
 Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen
 Gruppen Cy substituiert sein kann.

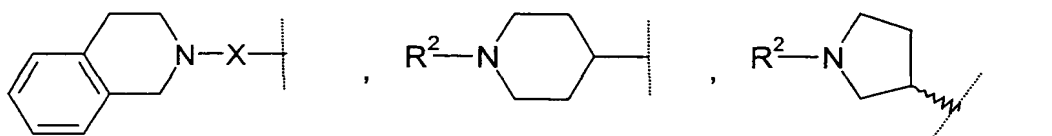
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

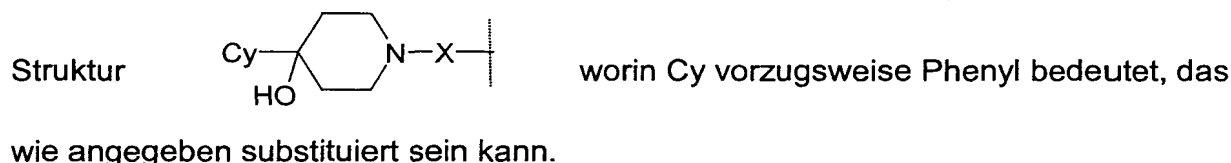






worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Eine hiervon bevorzugte, mit der Gruppe Cy substituierte Piperidin-Gruppe besitzt die



Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X keine oder maximal eine $-NR^4$ - Gruppe auf. Die Position der NR^4 -Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome miteinander benachbart sind. Daher weist die Alkylen-Brücke für den Fall, dass eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-NR^4$ - ersetzt ist, vorzugsweise die Bedeutung C_{2-7} -Alkylen- NR^4 - C_{0-5} -Alkylen auf, wobei die Brücke X neben dem N-Atom maximal 7 Brücken-C-Atome aufweist und wobei die C-Atome in der angegebenen Weise substituiert sein können.

Bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung oder eine unverzweigte Brücke ausgewählt aus C_{1-6} -Alkylen, C_{2-6} -Alkenylen, C_{2-6} -Alkinylen, C_{1-6} -Alkylenoxy, Carbonyl, Carbonyl- C_{1-6} -Alkylen oder C_{1-6} -Alkylen-amino-, worin die Aminogruppe mit R^4 substituiert sein kann, wobei ein oder zwei C-Atome gemäß der in der allgemeinen Definition von X angegebenen Weise substituiert sein können und/oder die Alkylen-Brücke mit R^1 in der angegebenen Weise verbunden sein kann.

Besonders bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung, Carbonyl oder eine Alkylen-Brücke ausgewählt aus Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen und 1,4-Butylen, worin ein

oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Sind in der Gruppe X ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einer Amino-Gruppe, insbesondere $-NR^1R^2$ oder $-NR^4$ -, benachbart.

Für den Fall, dass in der Brücke Z eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-NR^5$ - ersetzt ist, ist die Position der NR^5 -Gruppe innerhalb der Gruppe Z vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe $-NR^3$ - oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome miteinander benachbart sind.

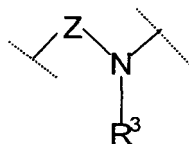
Bevorzugte Bedeutungen der Brücke Z sind Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, Methylenoxy, 1,2-Ethylenoxy, 1,3-Propylenoxy und 1,4-Butylenoxy, worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und wobei R^3 mit Z unter Einschluss des mit R^3 verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann.

Sind in der Gruppe Z ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einer Amino-Gruppe, insbesondere $-NR^3$ - oder $-NR^5$ -, benachbart.

Besonders bevorzugt ist Z ausgewählt aus der Gruppe $-CH_2$ -, $-CH_2-CH_2$ -, $-CH_2-CH(CH_3)$ -, $-CH_2-C(CH_3)_2$ -, $-CH(CH_3)-CH_2$ -, $-C(CH_3)_2-CH_2$ - und $-CH_2-O$ -.

Ferner ist Z gemäß einer besonders bevorzugten Bedeutung derart mit R^3 verbunden

ist, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung

ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Piperidinylen, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1,3-ylen und 3-Hydroxy-1,3-piperidinylen besitzt.

- 5 Vorzugsweise ist der Rest R^3 ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-n-propyl oder 2-Hydroxy-1-methyl-ethyl, wobei in den genannten Gruppen ein, zwei oder drei H-Atome durch F ersetzt sein können, oder R^3 ist ausgewählt aus der Gruppe H, Amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl.

10

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und Hydroxy- C_{1-3} -alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

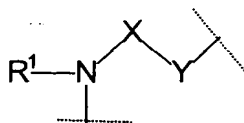
15

Die Gruppe Y ist vorzugsweise ausgewählt aus der Menge der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,3-Cyclopentenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Cycloheptylen, 1,4-Cycloheptenylen, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,4- und 2,5-Pyridinylen oder 1,4-Piperazinylen, wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im

25 Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und wobei R^1 mit Y und/oder R^3 mit Y gemäß der in der allgemeinen Definition angegebenen Weise verbunden sein kann.

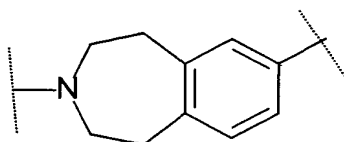
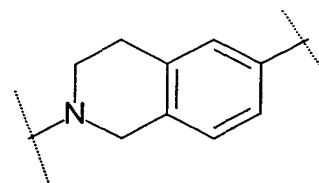
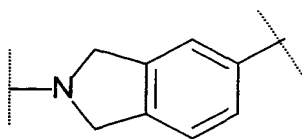
- 30 Darüber hinaus kann die Gruppe Y auch mit dem Rest R^1 derart verbunden sein, dass

die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus

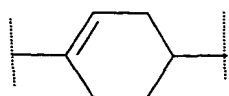
den folgenden Teilformeln



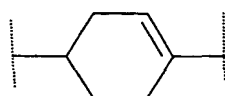
besitzt.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe A sind ausgewählt aus der Menge der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,3-Cyclohexenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexylen, 1,3- und 1,4-Phenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Cycloheptylen, 1,4-Cycloheptenylen, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,4- und 2,5-Pyridinylen, 1,4-Piperazinylen, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2,7-diyl und 8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl, wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können.

In den für Y und/oder A angegebenen bivalenten cyclischen Gruppen sind jeweils auch die spiegelbildlichen Formen, d.h. die Formen, in denen die Verknüpfung mit den benachbarten Gruppen, im Falle von Y mit X und Z sowie im Falle von A mit CO und W, vertauscht ist, umfasst. So bedeutet beispielsweise 1,4-Cyclohexenylen sowohl



als auch



Mit den zuvor für die Gruppen Y und A angegebenen bivalenten cyclischen Gruppen sind alle denkbaren Isomere umfasst. Nachfolgend werden zuvor als bevorzugt angegebene Bedeutungen näher erläutert:

- 5 Die Bedeutung Tetrahydropyridinylen umfasst die Bedeutungen 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-1,4- und -3,6-ylen, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1,4-, -2,5- und -3,6-ylen, 2,3,4,5-Tetrahydropyridin-2,5- und -3,6-ylen. Die hierbei bevorzugte Bedeutung ist 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1,4-ylen.
- 10 Die Bedeutung Dihydropyridinylen umfasst die Bedeutungen 1,4- und 1,2-Dihydropyridin-1,4-ylen sowie 1,2-, 1,4-, 1,6-, 2,3-, 2,5-, 3,4-, 4,5- und 5,6-Dihydropyridin-2,5-ylen. Die hierbei bevorzugte Bedeutung ist 1,2-Dihydropyridin-1,4-ylen.

- Vorzugsweise sind die Gruppen A und/oder B unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit
- 15 R^{20} , besonders bevorzugt unsubstituiert oder einfach mit R^{20} substituiert.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Menge der cyclischen Gruppen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexanonyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Aziridinyl,
- 20 Azetidiny, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Dihydropyridinyl, Pyridinyl, Azepanyl, Piperazinyl, 1H-Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolinyl, Benzoimidazolyl, und Isochinolinyl, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur
- Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls
- 25 ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt, oder B zusammen mit der über eine Doppelbindung verbundenen Gruppe W ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopentyliden-methyl, Cyclohexyliden-methyl und Cyclohexanon-4-yliden-methyl, und
- wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder
- 30 mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können.

Mit den zuvor aufgeführten Bedeutungen für B sind alle denkbaren Isomere der jeweiligen Gruppen umfasst. So sind insbesondere folgende Isomere mit umfasst:

Cyclopenten-1-, 3- und 4-yl, Cyclohexanon-4-yl, Cyclohexen-1-, 3- und 4-yl, Cyclohepten-1-, 3-, 4- und 5-yl, Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolin-1-yl, Pyrrol-1-yl, Piperidin-1- und 4-yl, Pyridin-2-, -3- und -4-yl, Azepan-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Chinolin-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-yl, Isochinolin-1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-yl, 1H-Benzimidazol-1-, 2-, 4-, 5-, 6- und 7-yl.

Die Bedeutung Pyrazol umfasst die Isomere 1H-, 3H- und 4H-Pyrazol. Bevorzugt bedeutet Pyrazolyl 1H-Pyrazol-1-yl.

10

Die Bedeutung Imidazol umfasst die Isomere 1H-, 2H- und 4H-Imidazol. Eine bevorzugte Bedeutung von Imidazolyl ist 1H-Imidazol-1-yl.

15

Die Bedeutung Tetrahydropyridin umfasst die Isomere 1,2,3,4-, 1,2,3,6- und 2,3,4,5-Tetrahydropyridin. Bevorzugt bedeutet Tetrahydropyridinyl 1,2,3,4- und 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl.

20

Die Bedeutung Dihydropyridin umfasst die Isomere 1,2-, 1,4-, 2,3-, 2,5- und 4,5-Dihydropyridin. Bevorzugt bedeutet Dihydropyridinyl 1,2- und 1,4-Dihydropyridin-1-yl.

25

Die Bedeutung Triazol umfasst die Isomere 1H-, 3H- und 4H-[1,2,4]-Triazol sowie 1H-, 2H- und 4H-[1,2,3]-Triazol. Die Bedeutung Triazolyl umfasst daher 1H-[1,2,4]-Triazol-1-, 3- und 5-yl, 3H-[1,2,4]-Triazol-3- und 5-yl, 4H-[1,2,4]-Triazol-3-, 4- und 5-yl, 1H-[1,2,3]-Triazol-1-, 4- und 5-yl, 2H-[1,2,3]-Triazol-2-, 4- und 5-yl sowie 4H-[1,2,3]-Triazol-4- und 5-yl.

30

Der Begriff Tetrazol umfasst die Isomere 1H-, 2H- und 5H-Tetrazol. Die Bedeutung Tetrazolyl umfasst daher 1H-Tetrazol-1- und 5-yl, 2H-Tetrazol-2- und 5-yl sowie 5H-Tetrazol-5-yl.

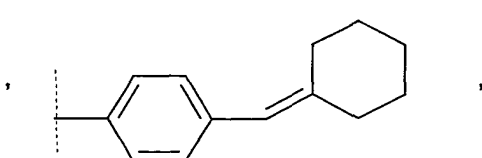
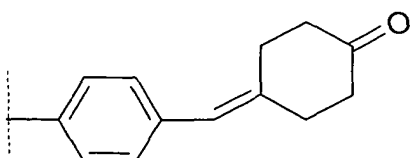
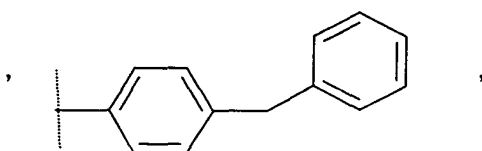
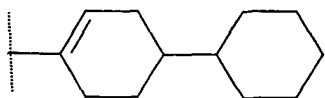
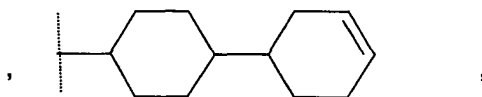
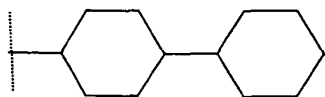
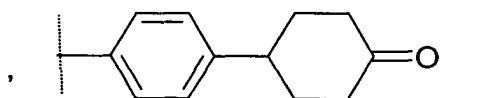
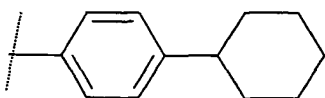
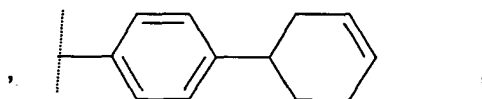
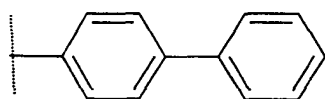
Die Bedeutung Indol umfasst die Isomere 1H- und 3H-Indol. Der Begriff Indolyl bedeutet bevorzugt 1H-Indol-1-yl.

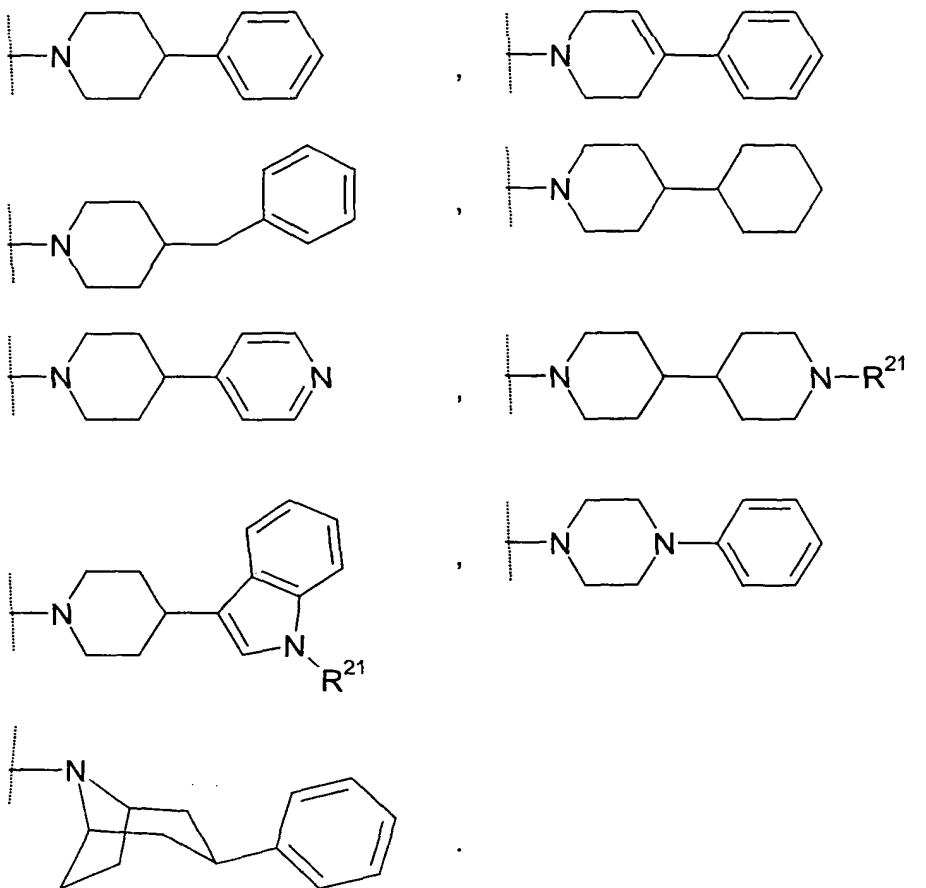
Die Bedeutung Isoindol umfasst die Isomere 1H- und 2H-Isoindol. Der Begriff Isoindolyl bedeutet bevorzugt 2H-Isoindol-2-yl.

- 5 Generell kann die Bindung an eine der zuvor genannten heterocyclischen Gruppen, insbesondere an eine Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Tetrahydropyridinyl-, Dihydropyridinyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Indolyl- oder Isoindolyl-Gruppe, über ein C-Atom oder gegebenenfalls ein N-Atom einer Imin-Funktion erfolgen.

- 10 Die Gruppe B ist vorzugsweise unsubstituiert, ein-, zwei- oder dreifach mit R^{20} substituiert. Besonders bevorzugt ist B ein- oder zweifach mit R^{20} substituiert.

- 15 Der Index k kann die Werte 0 oder 1 annehmen. Im bevorzugten Fall $k = 1$ besitzt die Brücke W die angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise die Bedeutungen Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$. Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel $-A-W-B$ sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Liste aufgeführten Strukturen, wobei die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} und im Falle von Phenyl- oder Phenylengruppen auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können.

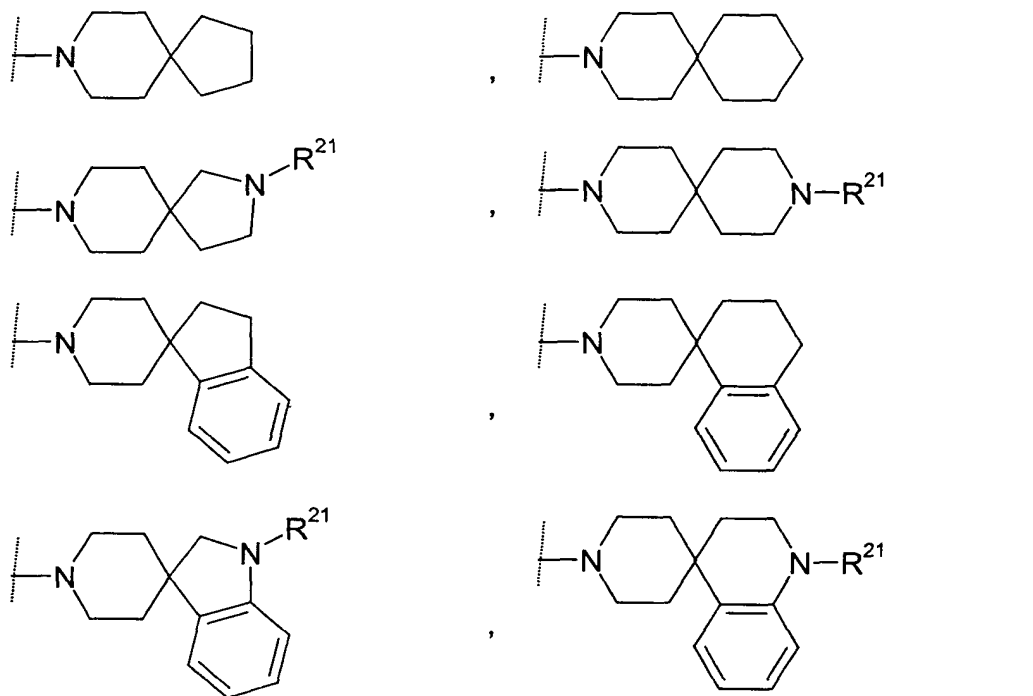




Der Index k kann auch den Wert 0 annehmen. Gemäß einer ersten Untervariante hierzu ist die Gruppe A mit der Gruppe B über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden, wobei die Gruppe A eine gesättigte 5- bis 7-gliedrige und die Gruppe B eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige carbo- oder heterocyclische Gruppe bedeuten, und wobei die heterocyclischen Gruppen jeweils ein N-, O- oder S-Atom aufweisen, und wobei an eine 5- bis 7-gliedrige Gruppe B über zwei benachbarte C-Atome ein Phenyl- oder Pyridin-Ring ankondensiert sein kann, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können.

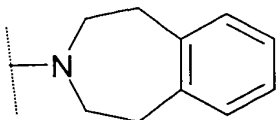
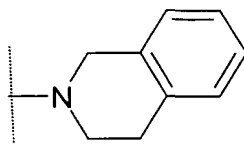
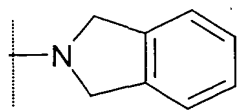
Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel -A-W-B gemäß dieser zweiten Untervariante sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Strukturen, wobei die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-

Atomen mit R^{20} und im Falle des Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können.



- 5 Gemäß einer zweiten Untervariante zu dem Fall $k = 0$ ist die Gruppe B mit der Gruppe A über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, 8- bis 12-gliedrigen Ringsystems verbunden, das ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S aufweisen kann, und wobei das bicyclische
- 10 Ringsystem ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein kann.

- Bevorzugte Bedeutungen der Teilformel -A-W-B gemäß dieser ersten Untervariante
- 15 sind ausgewählt aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Strukturen, wobei die aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} und im Falle des Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können.



Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

5 Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,4-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Piperidinylen, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1,4-ylen, 2,5-Pyridinylen und 1,4-Piperazinylen, wobei A auch mit R^3 gemäß Anspruch 3 verbunden sein kann, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

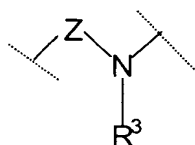
15 B Phenyl oder Cyclohexyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} und/oder der Phenylring zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, wobei R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, und

20 k den Wert 1 besitzt,

W eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$ ist, und

25 Z $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ oder $-CH_2-O-$ bedeutet oder

derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel

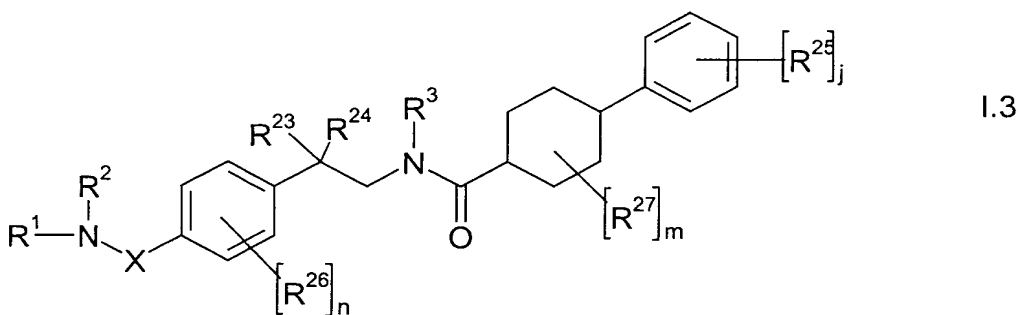
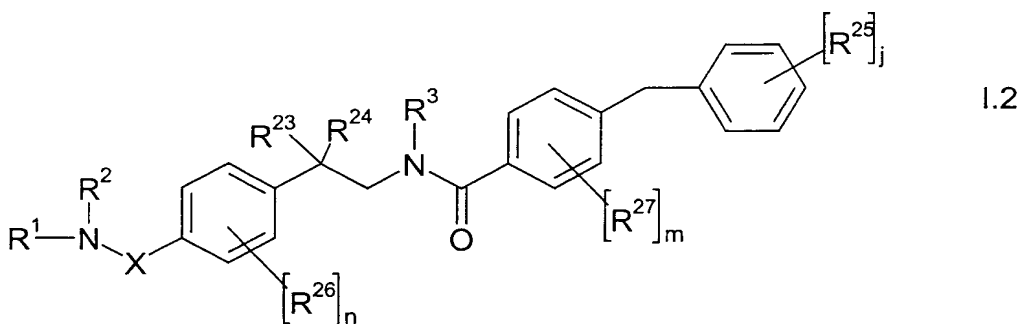
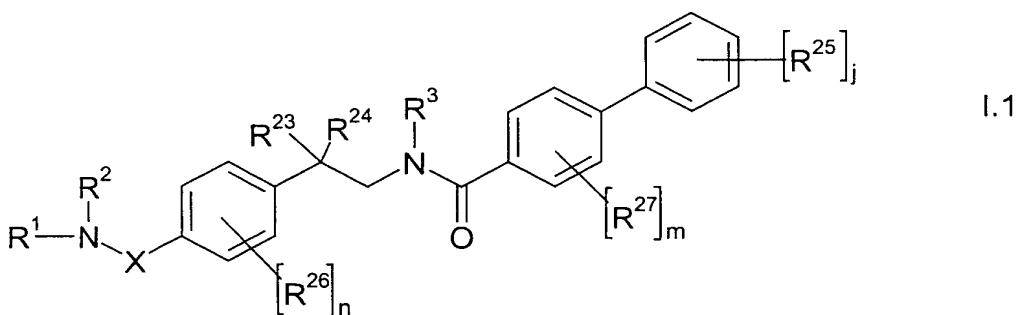


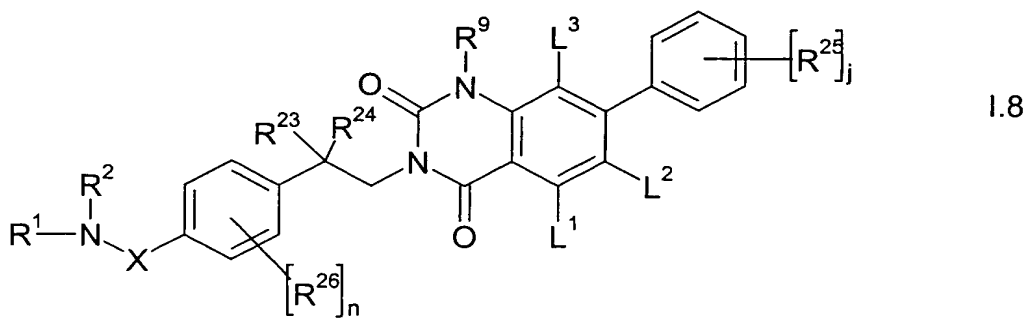
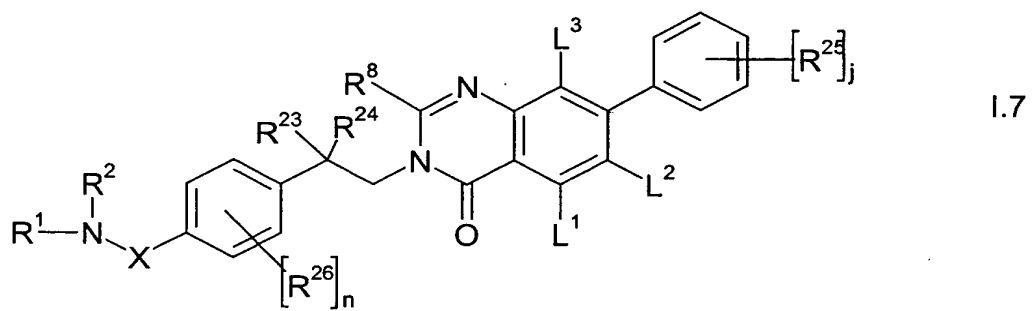
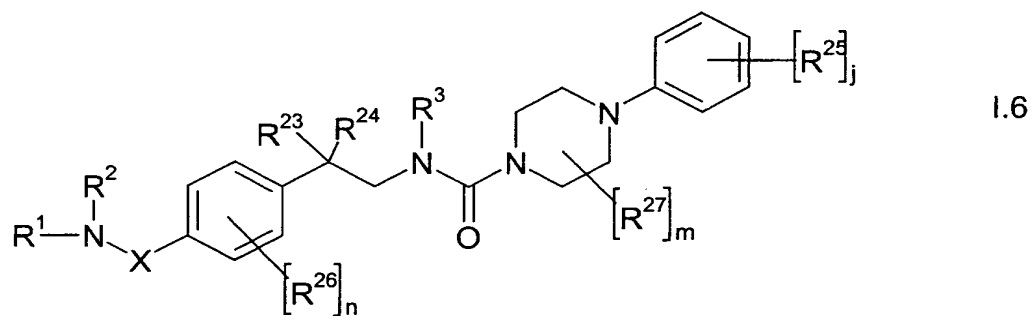
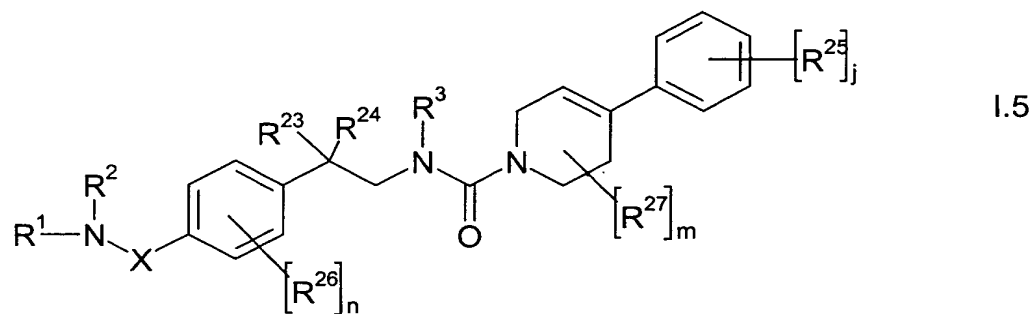
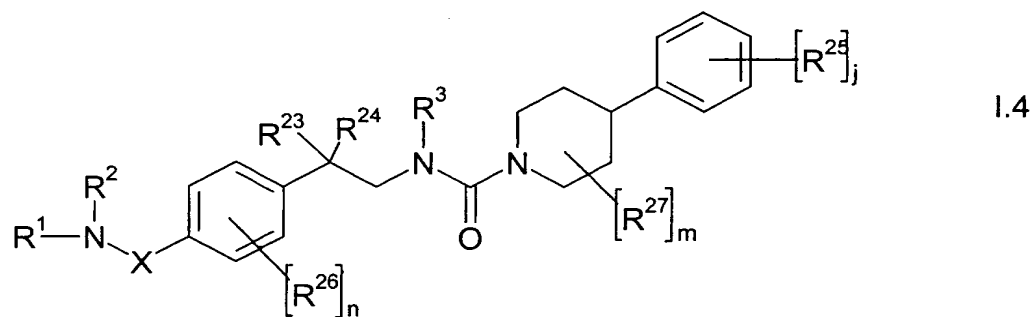
der Formel I eine Bedeutung ausgewählt aus

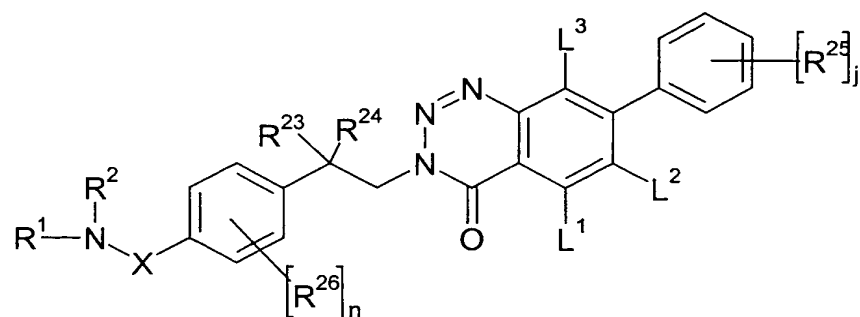
1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind in der folgenden Gruppe

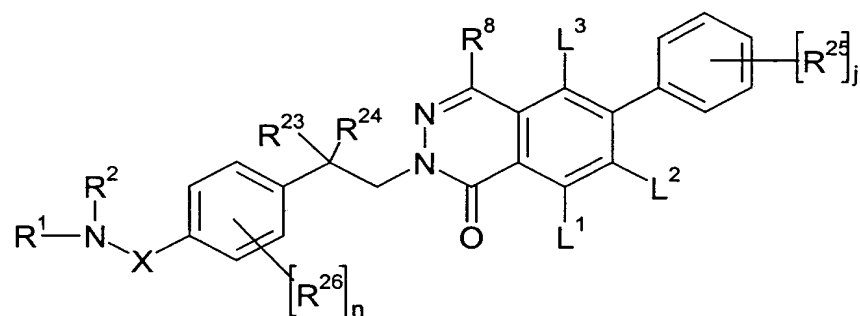
5 der Formeln I.1 bis I.13 aufgeführt:



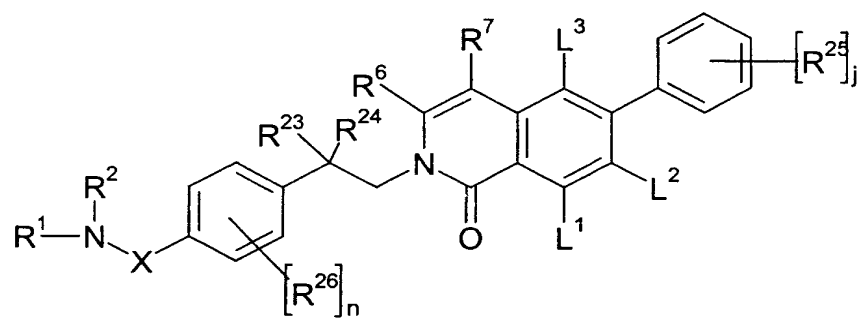




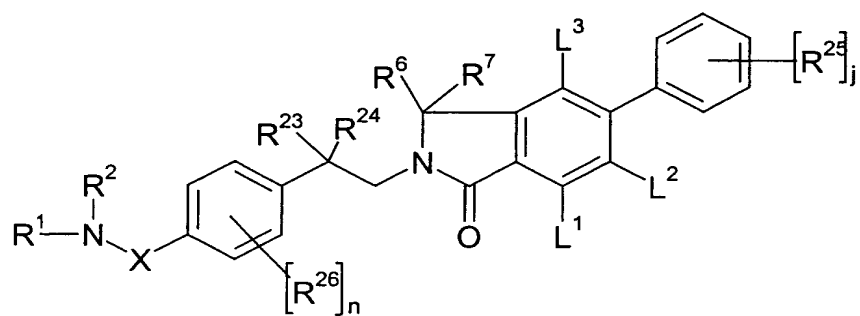
I.9



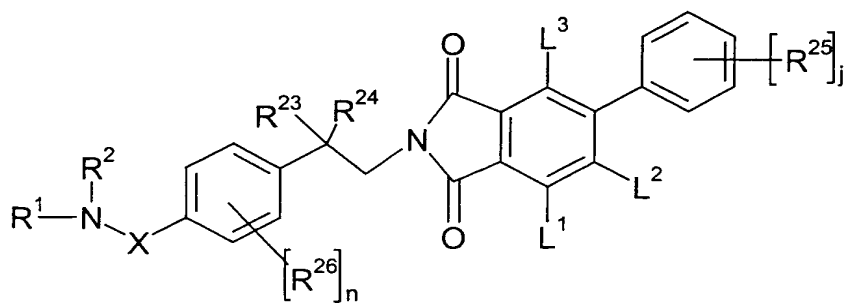
I.10



I.11



I.12



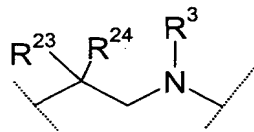
I.13

worin

R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander H, F, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl bedeuten,

wobei in den Formeln I.1 bis I.6 R^{24} derart mit R^3 verbunden sein

kann, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt, und

R^{25} ,
 R^{26} , R^{27} unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen oder im Falle einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und

j 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m, n unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten.

Diejenigen der zuvor als bevorzugt beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere der Teilformeln I.1 bis I.13, sind besonders bevorzugt, in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , L^3 und/oder Gruppe X eine der jeweils als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen.

Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen besonders bevorzugt, in denen X ausgewählt ist aus $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

In besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die Substituenten R^{25} , R^{26} , R^{27} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl,

Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy, im Falle der Substitution einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und j 0, 1 oder 2 ist, und m, n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind.

5

Bevorzugte Bedeutungen der Reste R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 in den als bevorzugt beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen sind unabhängig voneinander H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl, im Falle R^6 , R^7 auch F.

10 Besonders bevorzugte Einzelverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe

- (1) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (2) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (3) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (4) 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (5) 7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (6) 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (7) 7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (8) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (9) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (10) 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on

- (11) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1*H*-chinazolin-2,4-dion
- (12) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (13) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (14) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (15) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (16) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on
- (17) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindole-1,3-dion
- (18) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (19) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (20) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (21) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (22) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid
- (23) 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (24) 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (25) 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-

- (4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (26) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (27) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (28) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid
- (29) 4-Cyclohexyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (30) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (31) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (32) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid
- (33) 7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (34) 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (35) 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (36) 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (37) 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (38) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (39) 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (40) 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (41) 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (42) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (43) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (44) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid
- (45) 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (46) 4-(4-Oxo-cyclohexylidenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (47) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (48) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
- (49) 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Ganz besonders bevorzugt sind die zuvor angeführten Einzelverbindungen der Formeln (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (25), (26), (27), (28), (29), (30) und (47).

5

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I.

10

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

Der Begriff C_{2-n} -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und mindestens einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 2,4-Hexadienyl, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine $-O-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine $-S-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine $-C(=O)-C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl,

sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder

- 5 spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyll, Norbonyll, Norcaryll, Adamantyl, etc..

- 10 Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine $-C(=O)-C_{3-n}$ -Cycloalkyl-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

- Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc..
- 15

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein

heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher

- 20 Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl,
- 25 Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinozilinyll, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten heterocyclischen, aromatischen Ringsysteme, insbesondere die
- 30 oben aufgezählt sind. Beispiele solcher partiell hydrierten Ringsysteme sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc..

Begriffe, wie Aryl-C_{1-n}-alkyl, Heteroaryl-C_{1-n}-alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n}-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der
5 angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den vollständig ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden, lediglich
10 teilweise ungesättigten Gruppen, insbesondere ein- und zweifach ungesättigte Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit
15 den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind
20 Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

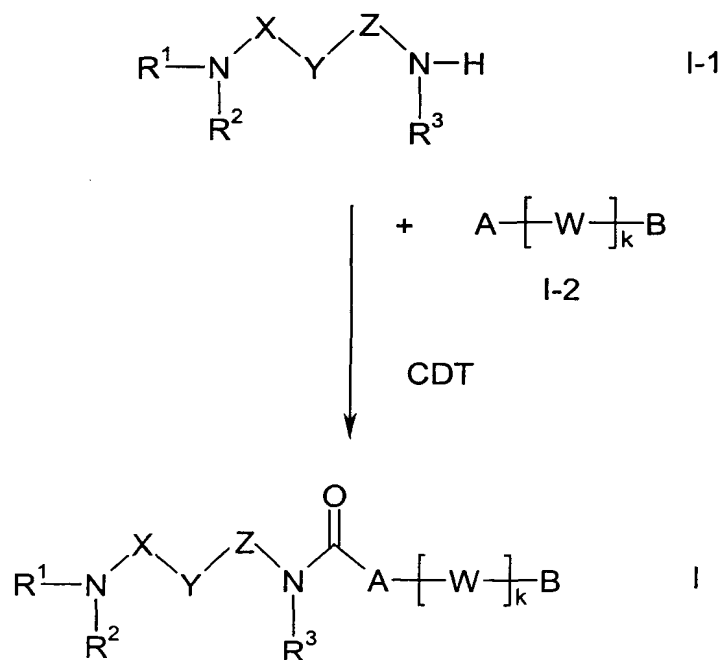
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen
25 besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure)
30 oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach dem zuvor beschriebenen und nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

5 Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren zur ersten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen, d.h. derjenigen Verbindungen, in denen die Gruppe A und der Rest R^3 nicht unmittelbar miteinander verbunden ist, unterscheidet grundsätzlich zwei Anwendungsfälle.

10 Vom ersten Fall werden diejenigen Verbindungen der Formel I erfasst, in denen die Gruppe A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe darstellt, die neben dem Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann. Die Umsetzung des
15 Amins der Formel I-1 mit dem sekundären Amin der Formel I-2 ist in dem nachfolgenden allgemeinen Reaktionsschema dargestellt:

Reaktionsschema 1:



20 Vorzugsweise wird zuerst die Amin-Verbindung der Formel I-1 mit CDT (1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch

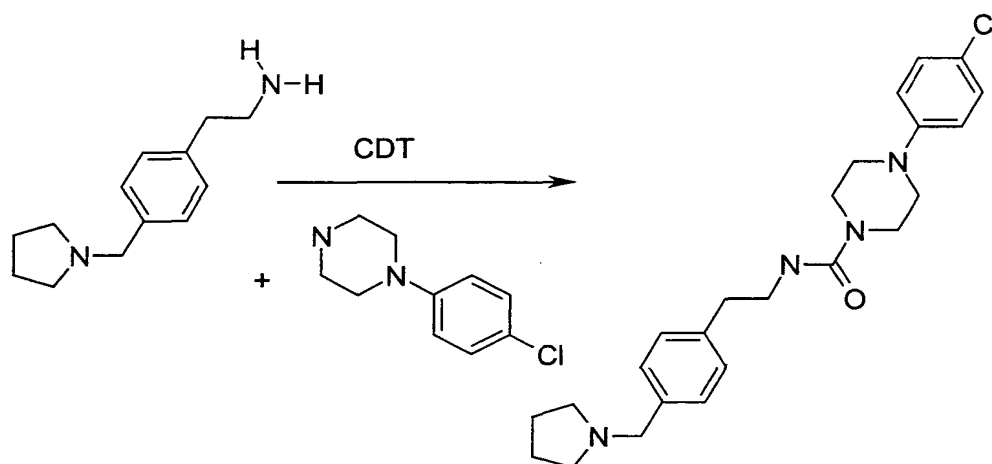
umgesetzt und anschließend die Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-2 weiter umgesetzt, wobei die mindestens eine Base vor und/oder nach der Umsetzung der Amin-Verbindung mit CDT der Reaktionsmischung hinzugegeben wird. Vorteilhaft wird hierbei die Amin-Verbindung der Formel I-1 mit CDT in einem

5 Temperaturbereich von -20°C bis 20°C und anschließend diese Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-2 in einem Temperaturbereich von 40°C bis 100°C in einem molaren Verhältnis der Amin-Verbindung der Formel I-1 : Amin-Verbindung der Formel I-2 : CDT : Base von $1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 3 \pm 1,5$ umgesetzt.

Bevorzugt werden als Basen Stickstoff-Basen, insbesondere tert. Amine, wie
10 beispielsweise Triethylamin, verwendet.

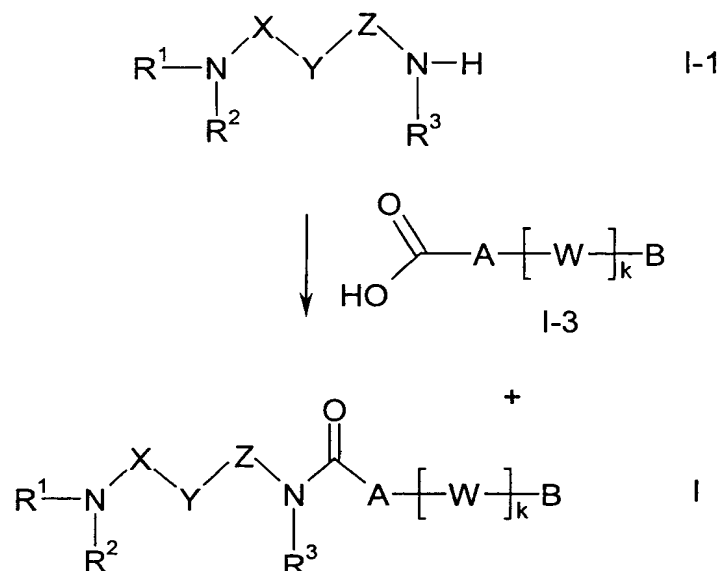
Bei der Amin-Verbindung der Formel I-2 kann es sich um eine gesättigte N-heterocyclische Verbindung handeln, wie beispielsweise ein Piperazin-Derivat gemäß folgendem Reaktionsschema 2.

15 Reaktionsschema 2



Vom zweiten Fall der Herstellungsverfahren werden die übrigen, nicht vom Fall 1 erfassten Verbindungen der Formel I umfasst, in den die Gruppe A nicht mit R³ unmittelbar verbunden ist. Die Umsetzung der Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und der Amin-Verbindung der Formel I-1 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base ist in dem Reaktionsschema 3 dargestellt.

Reaktionsschema 3:



- 5 Vorzugsweise wird hierbei die Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt und anschließend die Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel I-1 weiter umgesetzt, wobei die mindestens eine Base vor und/oder nach der Umsetzung der Carbonsäure-Verbindung mit TBTU der Reaktionsmischung hinzugegeben wird. Anstatt einer
- 10 Carbonsäure können auch die entsprechenden aktivierten Carbonsäure-Derivate, wie beispielsweise Ester, ortho-Ester, Carbonsäurechloride oder Anhydride, zum Einsatz kommen. Vorzugsweise wird als Base eine Stickstoff-Base, insbesondere ein tert.-Amin, wie beispielsweise Triethylamin eingesetzt. Vorteilhaft wird die Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 mit TBTU sowie anschließend diese Reaktionsmischung mit
- 15 der Amin-Verbindung der Formel I-1 in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C in einem molaren Verhältnis der Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3 : Amin-Verbindung der Formel I-1 : TBTU : Base von $1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1$ bis 4 eingesetzt.
- 20 Die Ausgangsverbindung der Formel I-3 ist entsprechend dem Fachmann bekannten Verfahren erhältlich. So können Biarylverbindungen mit Hilfe der Suzuki-Kupplung, beispielsweise ausgehend von p-Bromarylcarbonsäure-Derivaten und Arylboronsäure-Derivaten in Gegenwart von Pd[0]-Katalysatoren, erhalten werden.

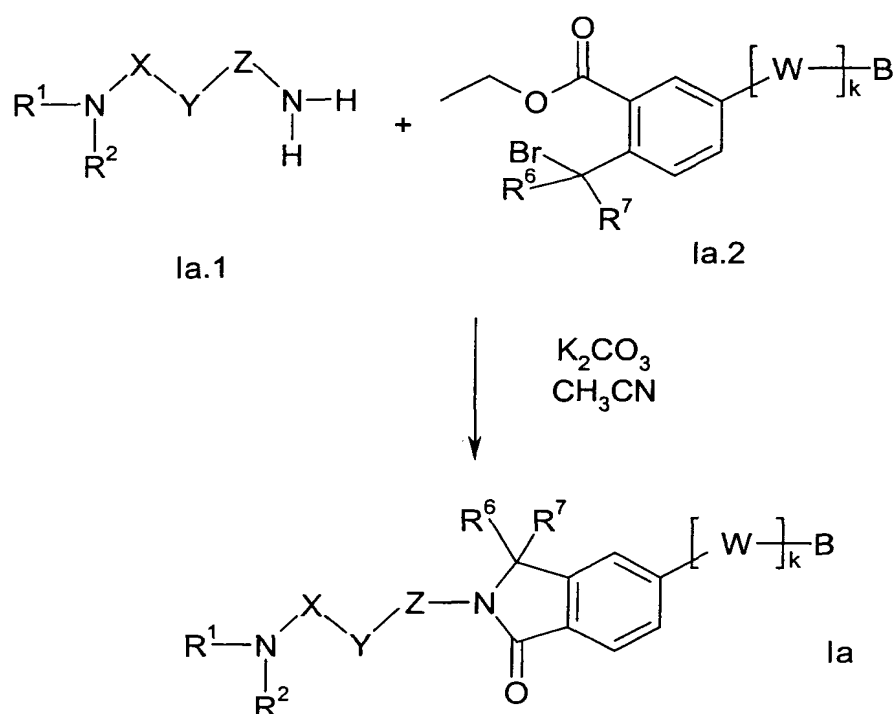
Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren zur zweiten Gruppe der bevorzugten Ausführungsformen, d.h. derjenigen Verbindungen, in denen die Gruppe A und der Rest R^3 miteinander verbunden sind, unterscheidet entsprechend den Bedeutungen IIIa bis IIIg der Gruppe Q sieben Anwendungsfälle.

5

Gemäß des ersten Falls, in dem Q $-CR^6R^7-$ (IIIa) bedeutet, wird eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1 mit einem o-Brommethyl-benzoesäureester-Derivat der Formel Ia.2 umgesetzt, was in nachfolgendem Reaktionsschema 4, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht ist.

10

Reaktionsschema 4:



15

Vorzugsweise wird hierbei das o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 mit der Aminverbindung der Formel Ia.1 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt, wobei mindestens eine Base hinzugegeben wird. Anstatt eines o-Brommethyl-benzoesäureester Derivats der Formel Ia.2 können auch andere entsprechende o-Benzyl-benzoesäureester Derivate (Iod oder Mesylat anstatt

20

Brom) zum Einsatz kommen. Vorzugsweise wird als Base Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat eingesetzt, gebräuchlich sind auch tert. Aminbasen wie Triethylamin. Vorteilhaft wird das o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 in Acetonitril mit dem Amin der Formel Ia.1 und mit Kaliumcarbonat als Base in einem

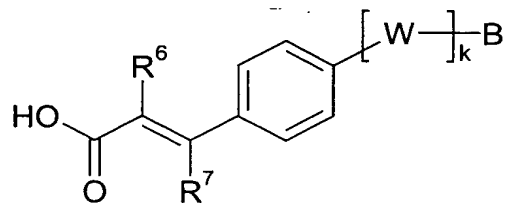
5 Temperaturbereich von 40-80°C in einem molaren Verhältnis des o-Brommethyl-benzoesäureester Derivat der Formel Ia.2 : Amin der Formel Ia.1 : Kaliumcarbonat $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 3 \pm 0.50$ eingesetzt.

Gemäß des zweiten Falls, in dem Q -CR⁶=R⁷- (IIb) bedeutet, wird ein Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.3 mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ib.4 zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.5 umgesetzt, welches weiter nach bekannten

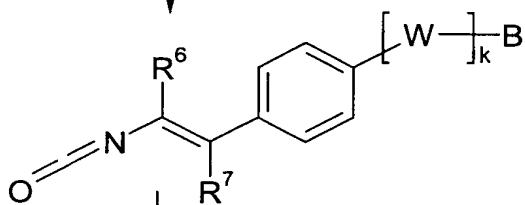
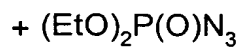
10 Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird. Das Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.3 ist aus Zimtsäure-Derivaten der Formel Ib.1 durch Umsetzung mit (EtO)₂P(O)N₃ erhältlich. Die Synthese des Grundkörpers wurde von M. Becker et al. in

15 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999), 2753-2758 beschrieben. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 5, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

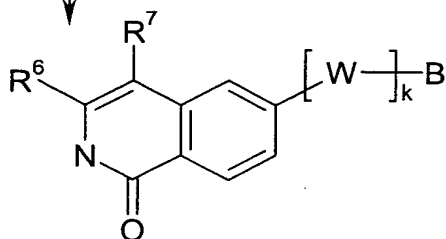
20 Reaktionsschema 5:



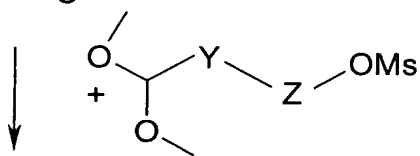
lb.1



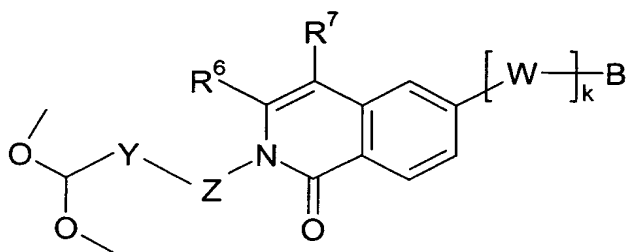
lb.2



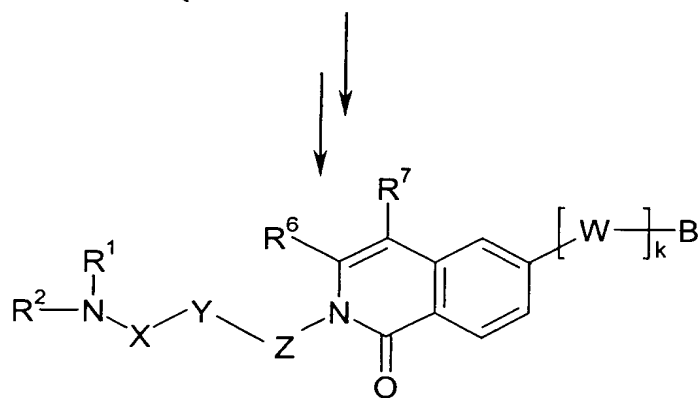
lb.3



lb.4



lb.5



lb

Eine Verbindung der Formel Ib.2 wird vorteilhaft durch die nachfolgend beschriebene Reaktionssequenz erhalten. Das Acrylsäurederivat Ib.1 wird zunächst durch Einwirkung von Chlorierungsmitteln wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid ohne oder gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan zum Säurechlorid bei Temperaturen zwischen 0 °C und 80 °C umgesetzt. Dieses wird durch Einwirkung von Natriumazid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in das Acrylsäureazidderivat überführt. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Dioxan, Tetrahydrofuran oder Wasser dienen. Vorzugsweise erfolgt die Synthese des Isocyanatderivates Ib.2 direkt durch Einwirkung von Phosphorsäurediphenylesterazid auf das Acrylsäurederivat Ib.1 in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C . Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Toluol oder Dioxan in Betracht. Tertiäre Amine wie zum Beispiel Triethylamin können als Basen verwendet werden. Obige Reaktionen haben Reaktionszeiten zwischen einer und zwölf Stunden. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Acrylsäurederivates Ib.1 mit Phosphorsäurediphenylesterazid und Triethylamin in einem molaren Verhältnis von 1±0.25 : 1±0.25 : 1±0.25 in Toluol als Lösungsmittel.

Das Isocyanatderivat Ib.2 wird in einem Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Tributylamin erhitzt und bildet das Isochinolonderivat der Formel Ib.3. Vorzugsweise läuft die Reaktion in Diphenylether im Bereich des Siedepunktes ab. Als Heizquellen kommen Öl-, Metallbäder oder eine Mikrowelle in Betracht.

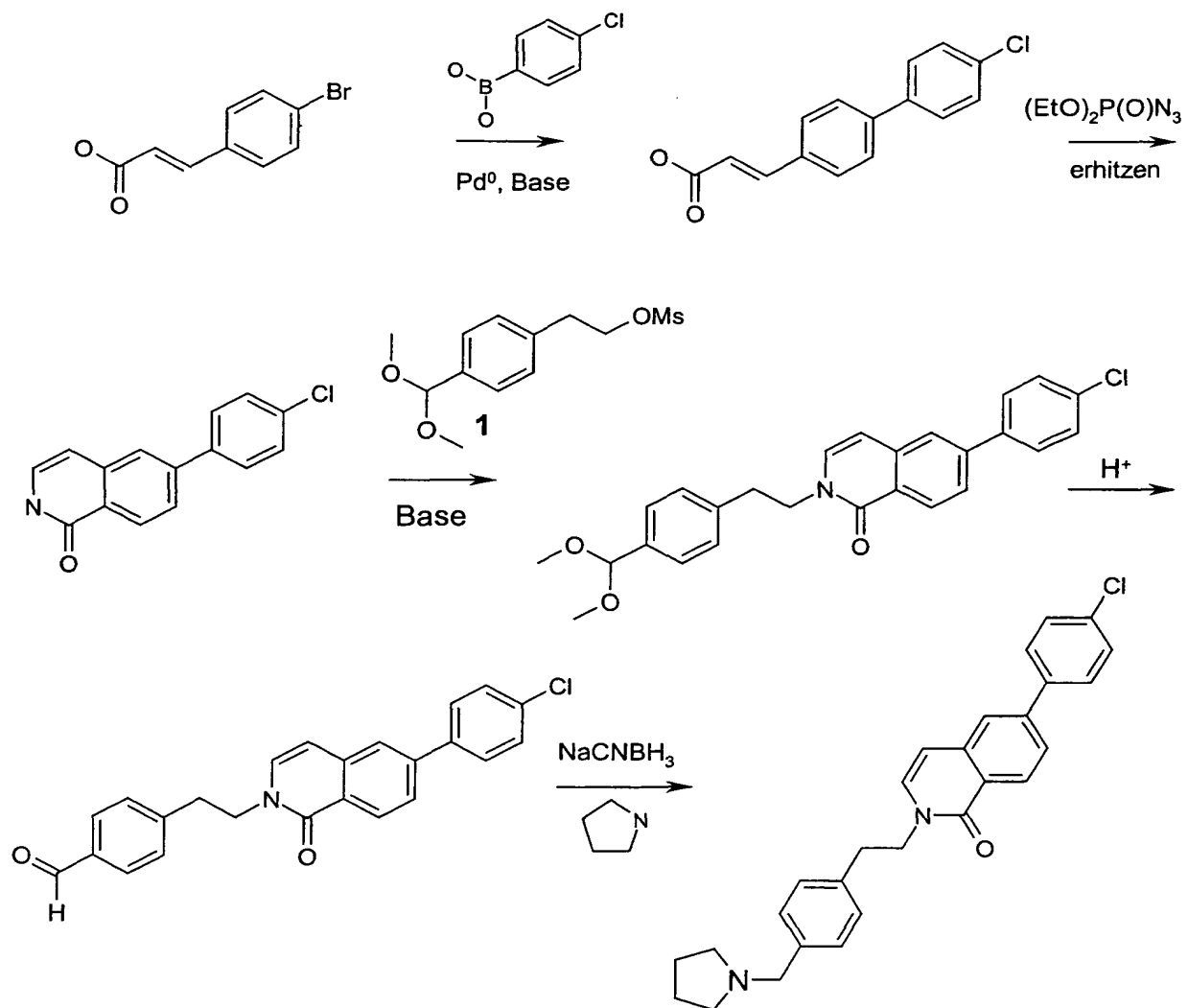
Die Umsetzung des Isochinolonderivates der Formel Ib.3 mit dem Mesylatderivat der Formel Ib.4 zum Isochinolonderivat der Formel Ib.5 erfolgt in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Isochinolonderivates Ib.3 mit dem Mesylatderivat der Formel Ib.4 und Natriumhydrid in einem molaren Verhältnis von 1±0.25 : 1±0.25 : 1±0.25 in DMF als Lösungsmittel.

Das Isochinolonderivat der Formel Ib.5 wird zunächst in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zur Reaktion gebracht, um das Acetal in den entsprechenden Aldehyd zu überführen. Dieser wird in Gegenwart eines Hydridüberträgers, einem Amin und einer Säure in einem Lösungsmittel in eine Verbindung der Formel Ib überführt. Als Hydridüberträger seien beispielsweise Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid genannt. Vorteilhaft verläuft die Reaktion des Aldehyds, freigesetzt aus dem Isochinolonderivat Ib.5, mit einem Amin und

Natriumcyanoborhydrid in einem molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1 \pm 0.25 : 0,8 \pm 0.25$ in Methanol und Essigsäure bei Temperaturen um 20°C .

Die Synthese von Isochinolinen der Formel Ib, einschließlich der Ausgangsverbindungen sowie anschließender Derivatisierung zum Amin, sei anhand des folgenden Syntheschema einer konkreten Verbindung veranschaulicht, wobei die Synthese des Edukts 1 dem nachfolgenden Schema 6 zur Herstellung von Phthalazinonen (Schema 8) entnommen werden kann.

10 Reaktionsschema 6:

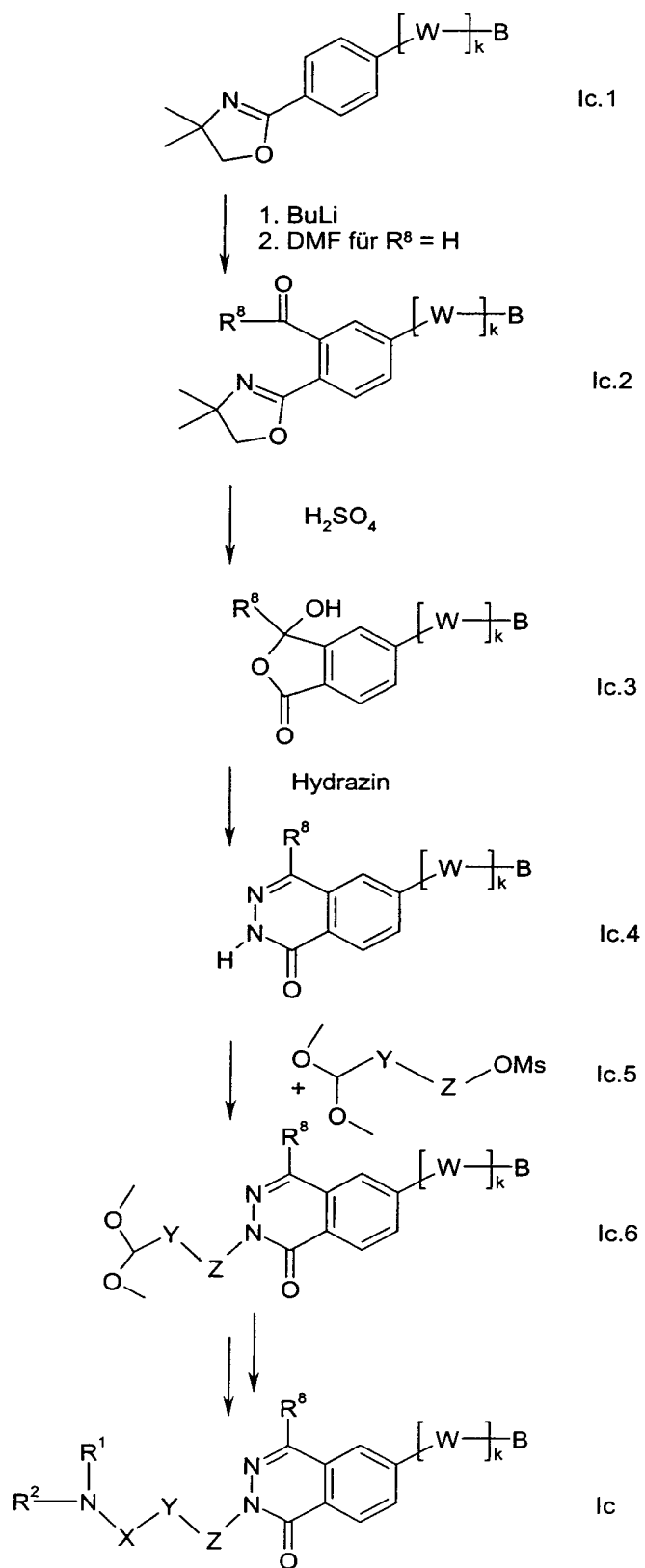


Gemäß des dritten Falls, in dem Q -N=CR⁸- (IIIc) bedeutet, wird ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4 mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5 zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 umgesetzt, welches weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel Ic derivatisiert wird. Das Phthalazinon-Derivat

5 der Formel Ic.4 für R⁸= Wasserstoff ist ausgehend von dem Phenyloxazol-Derivat der Formel Ic.1 durch Acylierung zu einem o-Oxazolyl-Benzaldehyd-Derivat der Formel Ic.2 und nachfolgender Cyclisierung zu einem 3-Hydroxy-3H-isobenzofuran-1-on Derivat der Formel Ic.3 erhältlich. Die Synthese des Grundkörpers wurde von M. Napoletano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002), 5-8 beschrieben. Die Umsetzung

10 zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ic ist in nachfolgendem Reaktionsschema 7, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

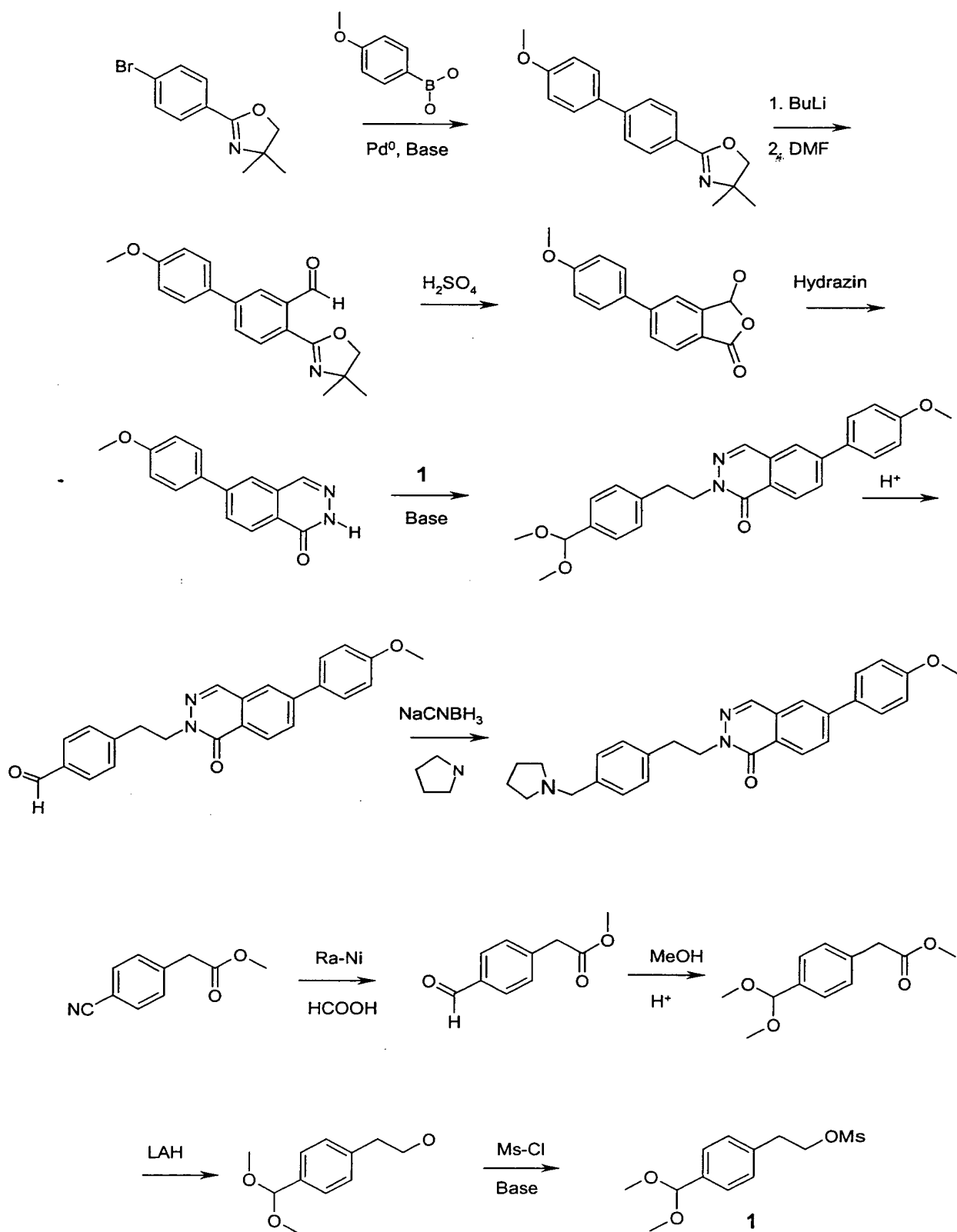
Reaktionsschema 7:



Obige Reaktionssequenz wird im nachfolgender detaillierter beschrieben: Das Oxazolinderivat Ic.1 wird durch ein geeignetes metallorganisches Reagenz metalliert und anschließend mit einem Formaldehydäquivalent wie beispielsweise Dimethylformamid oder einem Ameisensäureorthoester bei Temperaturen zwischen -70 °C und 20 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 °C und 0 °C zu einer Verbindung der Formel Ic.2 umgesetzt. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether dienen. Durch Einwirkung von wässriger Schwefelsäure in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Ethanol bei einer Temperatur in der Nähe des Siedepunktes des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches in einem Zeitraum von einer bis 24 Stunden ist eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic.3 zugänglich. Das Phthalazinonderivat der Formel Ic.4 kann man durch Umsetzung einer Verbindung der Formel Ic.2 mit Hydrazinderivat in Essigsäure und gegebenenfalls in einem Lösungsmittel bei Der Syntheseweg zum Phthalazinonderivat der Formel Ic erfolgt analog der Umsetzungen wie für die Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib beschrieben.

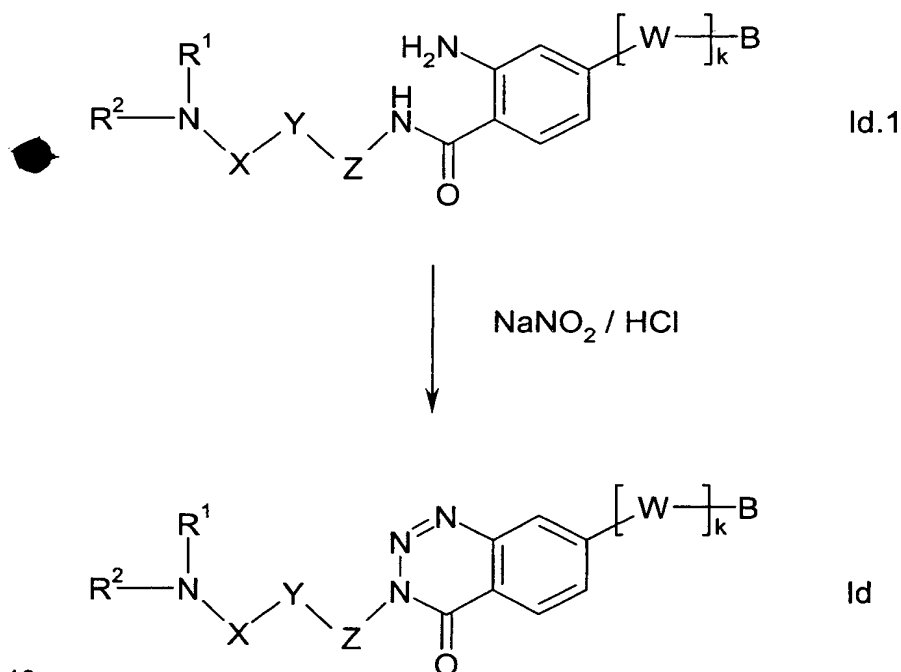
Die Synthese von Phthalazinon-Derivaten der Formel Ic, insbesondere der Ausgangsverbindungen und der anschließenden Derivatisierung, sei anhand eines Syntheschemas 8 einer konkreten Verbindung veranschaulicht, in der die Abkürzungen LAH Lithiumaluminiumhydrid, BuLi n-Butyllithium, DMF Dimethylformamid, MeOH Methanol und Ms-Cl Methansulfonsäurechlorid bedeuten.

Reaktionsschema 8



Gemäß des vierten Falls, in dem Q -N=N- (IIId) bedeutet, wird ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Id.1 in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure über eine Diazoniumzwischenstufe zu einem Benzotriazinon-Derivat der Formel Id umgesetzt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 9, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 9:

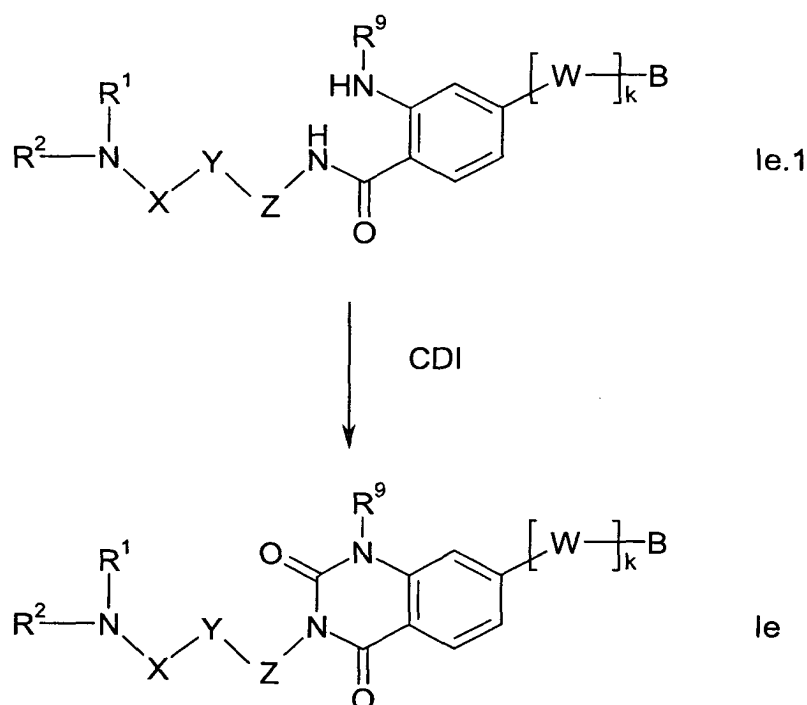


Vorzugsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel Id.1 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol in Gegenwart einer Mineralsäure, beispielsweise Salzsäure, und einem das Nitrition enthaltenen Salz bei einer Temperatur zwischen -10 °C und 30 °C zur Reaktion gebracht. Vorteilhaft verläuft die Reaktion der Aminoverbindung Id.1 mit Natriumnitrit in einem molaren Verhältnis von 1±0.25 : 1,5±0.25 in Methanol als Lösungsmittel und in Gegenwart von Salzsäure.

Gemäß des fünften Falls, in dem Q -CO-NR⁹- (IIIe) bedeutet, wird ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Id.1 in Gegenwart von CDI zu einem Chinazolindion-Derivat der Formel Id umgesetzt. CDI wird zum Benzamid-Derivat der Formel Id.1 in

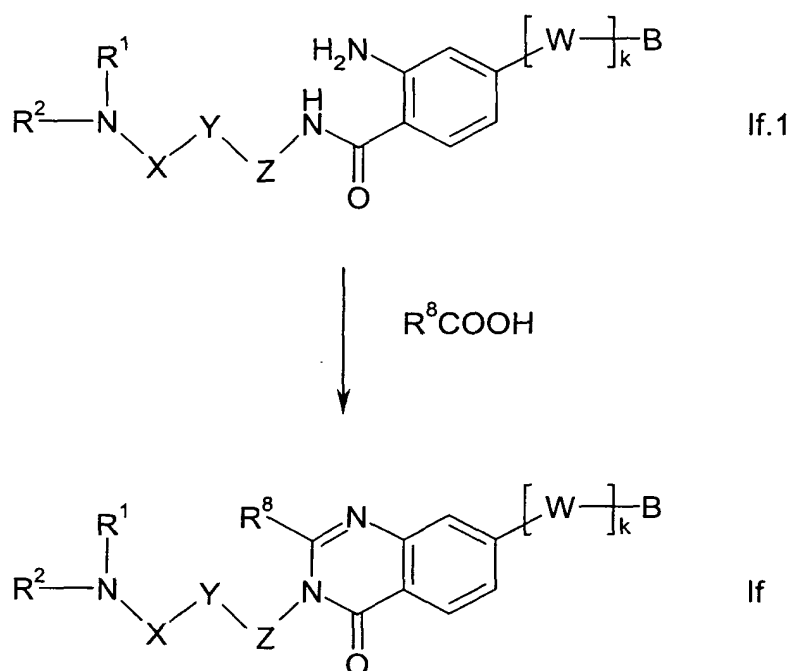
einem molaren Verhältnis von größer gleich 1 eingesetzt und die Umsetzung zumindest teilweise in einem Temperaturbereich von 35°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 10, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

Reaktionsschema 10:



Gemäß des sechsten Falls, in dem Q $-CR^8=N-$ (III f) bedeutet, wird ein o-Aminobenzamid-Derivat der Formel If.1 mit einer Carbonsäure R^8COOH und/oder einem entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivat zu dem Chinazolinon-Derivat der Formel If umgesetzt. Geeignete aktivierte Carbonsäure-Derivate sind beispielsweise Ester, ortho-Ester, Carbonsäurechloride und Anhydride. Die gegebenenfalls aktivierte Carbonsäure wird zur Carbonsäureamid-Verbindung der Formel If.1 in einem molaren Verhältnis von größer gleich 1 eingesetzt und die Umsetzung wird zumindest teilweise in einem Temperaturbereich von 35°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 11, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L^1 , L^2 , L^3 am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

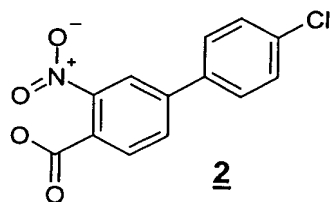
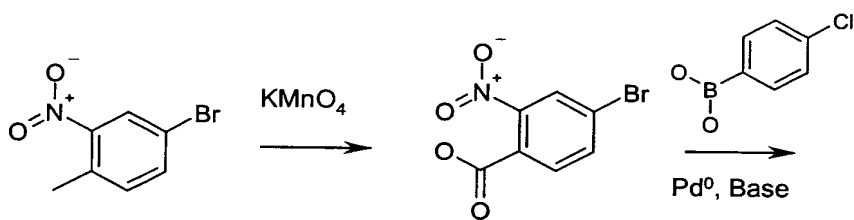
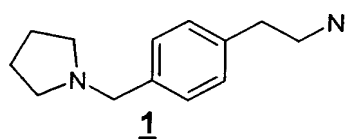
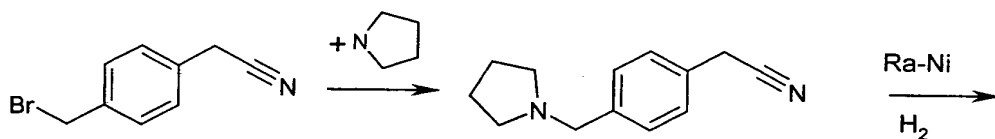
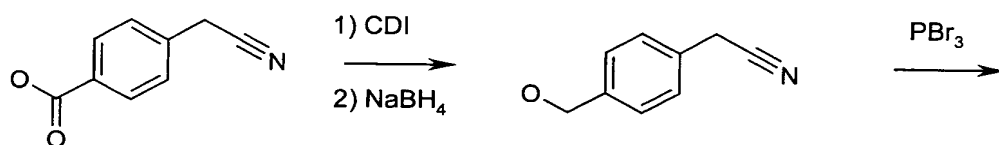
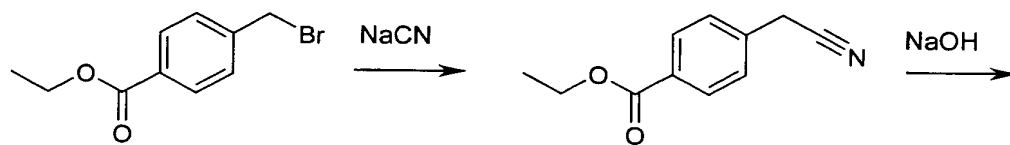
Reaktionsschema 11:

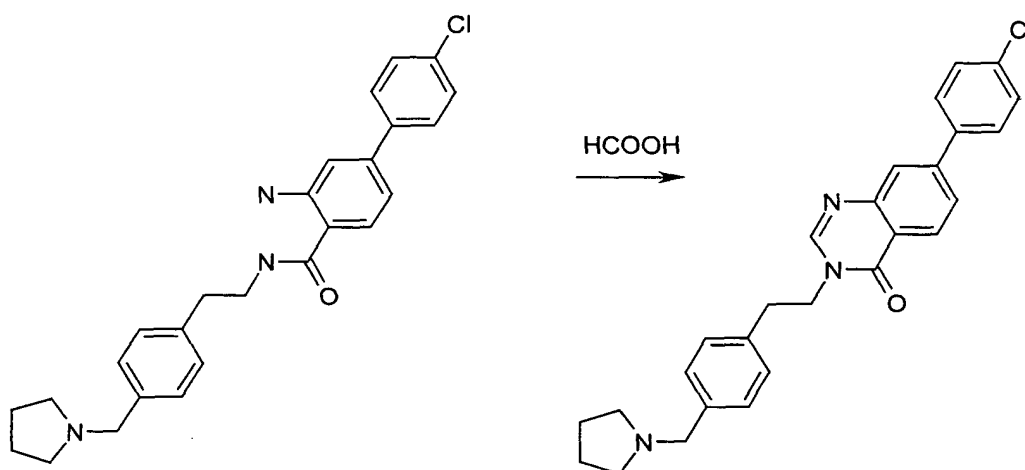
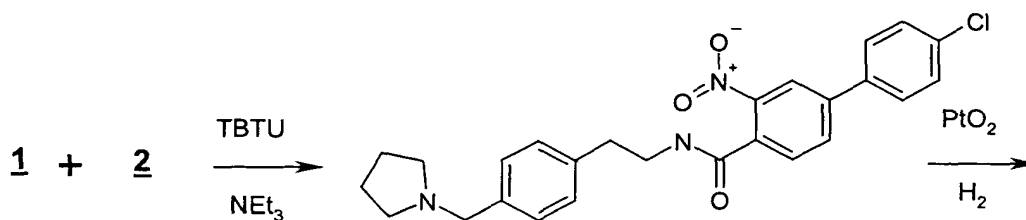


5

Die Synthese von Chinazolinon-Derivaten der Formel If, insbesondere der Ausgangsverbindungen, sei anhand eines Syntheschemas 12 einer konkreten Verbindung veranschaulicht, in der die Abkürzungen CDI für Carbonyldiimidazol, TBTU für 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und NEt₃ für Triethylamin verwendet werden. Zunächst werden die Syntheseschemata der beiden Ausgangsverbindungen 1 und 2 dargestellt.

Reaktionsschema 12

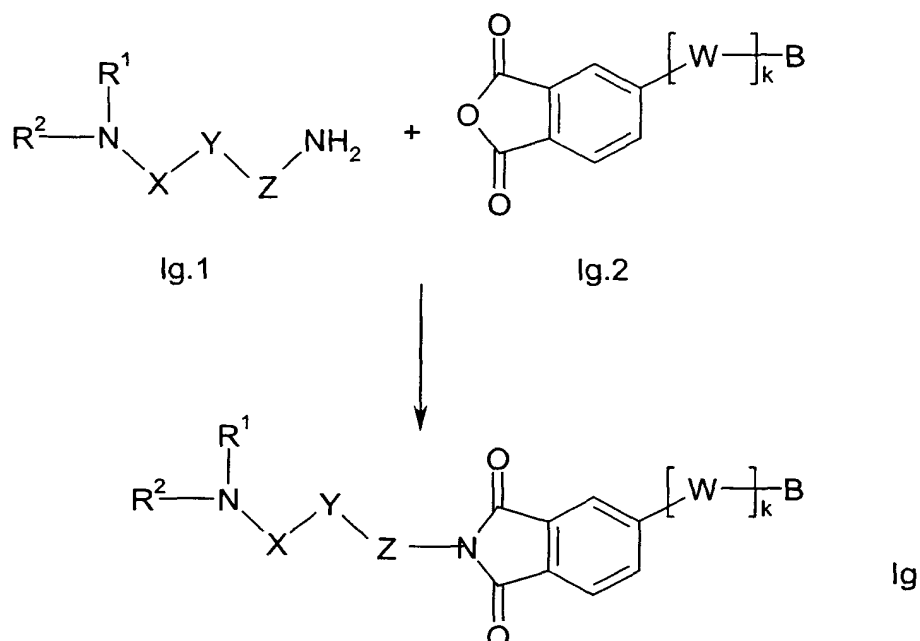




Die Ausgangsverbindungen 1 und 2 werden über eine Amidknüpfung unter Verwendung von TBTU miteinander verknüpft. Die Nitrogruppe in ortho-Position zur erhaltenen Amidbindung wird in Gegenwart von PtO_2 zum Amin reduziert. Der Ringschluss zum Chinazolinon erfolgt unter Einsatz einer Carbonsäure, hier Ameisensäure.

Gemäß des siebenten Falls, in dem Q-CO- (IIIg) bedeutet, wird ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2 mit einer Amin-Verbindung der Formel Ig.1 zu dem Isoindoldion-Derivat der Formel Ig umgesetzt. Die Umsetzung ist in nachfolgendem Reaktionsschema 13, in dem der Übersichtlichkeit halber die Substituenten L¹, L², L³ am Phenylring weggelassen wurden, veranschaulicht.

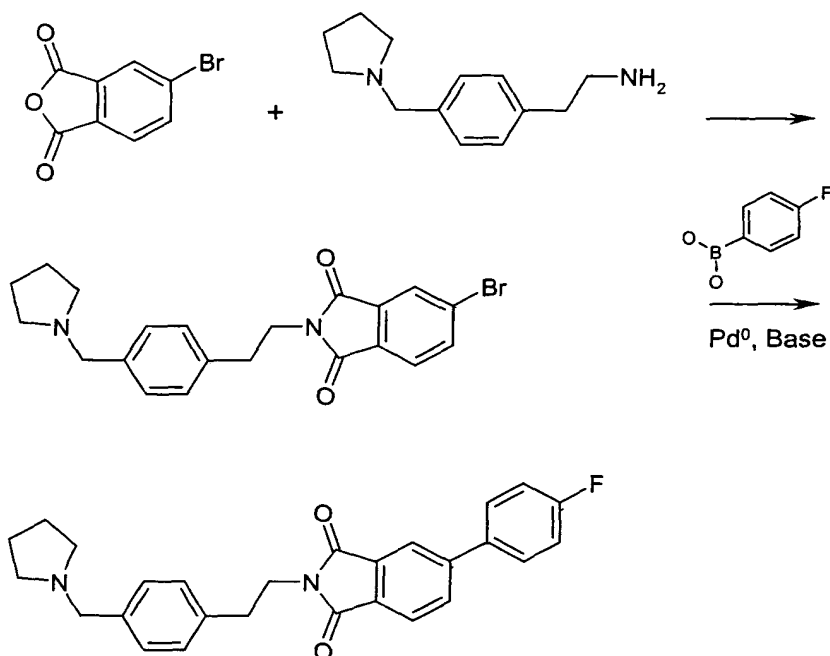
Reaktionsschema 13:



Dabei wird das Isobenzofurandionderivat Ig.2 in einem Lösungsmittel wie
 5 beispielsweise Essigsäure mit einem Amin der allgemeinen Formel Ig.1 in einem
 molaren Verhältnis von $1 \pm 0.25 : 1,5 \pm 0.25$ umgesetzt. Die Temperatur liegt bei der
 Umsetzung vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Das Isoindoldion-Derivat der Formel Ig kann jedoch auch gemäß des folgenden
 10 Syntheschemas 14 erhalten werden. Die dargestellte Synthese einer
 Einzelverbindung kann vom Fachmann ohne weiteres auf andere Verbindungen der
 Formel Ig gegebenenfalls modifiziert übertragen werden. Zunächst wird aus einem
 Isobenzofurandion-Derivat unter Anbindung eines Amins die Isoindoldion-Funktion
 erhalten und anschließend mit Hilfe der Suzuki-Kupplung in Gegenwart von Pd[0] eine
 15 weitere Arylgruppe addiert.

Reaktionsschema 14



- 5 Die zuvor dargestellten Synthesemöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung dem Fachmann zumindest dem Prinzip nach bekannter Verfahren, wie sie beispielsweise in Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie beschrieben sind, im Hinblick auf die zu synthetisierenden Einzelverbindungen ohne weiteres modifiziert und/oder ergänzt werden.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen nach literaturbekannten Methoden während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden, insbesondere können die in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen verwendet werden.

15 Diesbezügliche Angaben finden sich beispielsweise in der WO 98/11128.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte

20 Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulen-

chromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, Anorexie und Hyperphagia. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen gezählt werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, insbesondere Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler
5 oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie
10 nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose
15 oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen
20 insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 25 - Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- 30 - Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Trazamide, Acetohexamide, Glydlopyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

5 β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipazide, Glyburide.

10 Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

15 Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Torulestat, Eparlestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zoporestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitoren ist Pimagedine.

20 Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

30 Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-
Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten,
thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der
Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas/anorektische Wirkstoffe in Frage
kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft
angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein
Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin
Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein
sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise
Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise
Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder
Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein
Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein
(nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor
Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie
beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten,
Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten
und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein
Antagonisten, Agonisten des Glukogon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie
beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise
Axokine.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin
umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II
Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril,
Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril,
Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

5

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbeartan, CS-866, E4177.

10 Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

15

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

20 Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

30

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, ¹H-NMR und/oder Massenspekten vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_F-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr.

- 5 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die angegebenen HPLC-Daten wurden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm.

- Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine
10 Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

BOC-Anhydrid	tert.-Butyloxycarbonyl-Anhydrid
CDI	Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
DMF	Dimethylformamid
Essigester	Essigsäureethylester
Ether	Diethylether
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
Hünigbase	N,N-Diisopropyl-ethylamin
Me	Methyl
MeOH	Methanol
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
eq.	Equivalent
ber.	berechnet
gef.	gefunden

15 **Allgemeine Arbeitsvorschrift I (TBTU-Kupplung):**

Zu einer Lösung der Carbonsäure (1.0 eq.) in THF oder DMF werden nacheinander Triethylamin (1.5 eq.) und TBTU (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird je nach

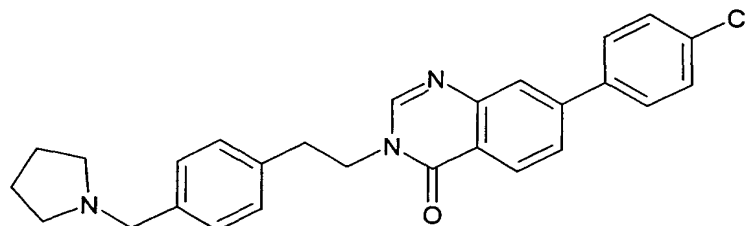
Carbonsäure 10 min bis 12 h zwischen Raumtemperatur und 40°C gerührt bevor das Amin (1.0 eq.) zugegeben wird. Die Reaktion wird 30 min bis 2 h zwischen Raumtemperatur und 40°C gerührt, bevor halbgesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II (CDT Kupplung):

Zu einer Lösung des primären Amins (1.0 eq.) in DMF (1 mmol/mL) wird bei 0°C CDT (1 eq.) zugegeben und bei 0°C weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wird auf 25°C erwärmt und Triethylamin (3 eq.) zugegeben. Danach gibt man das sekundäre Amin (1.0 eq.) in DMF (0.25 mmol/mL) hinzu und erhitzt die Reaktionlösung 30 min bis 3 h auf 60 bis 80°C. DMF wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan und 5%-Na₂CO₃-Lösung oder mit Wasser und *tert*-Butylmethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert und gegebenenfalls nach Trocknung über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

Beispiel 1.1:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



5 1.1.a. 4-Brom-2-nitro-benzoesäure

In eine Reaktionsmischung aus 82 g (0,379 mol) 4-Brom-2-nitro-toluol in 700 ml Pyridin und 500 ml Wasser werden portionsweise 174.5 g (1,104 mol) Kaliumpermanganat innerhalb von acht Stunden eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend werden nacheinander weitere 20 g (0,092 mol) 4-Brom-2-nitro-toluol, 50 ml Pyridin und 30 g (0,189 mol) Kaliumpermanganat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 60°C gerührt, mit 200 ml Ethanol versetzt und 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch heiß filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 10 %iger Natronlauge alkalisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure sauer gestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, mit Tetrahydrofuran azeotrop getrocknet und mit Diisopropylether verrührt.

Ausbeute: 37 g (32,8 % d. Theorie)

$C_7H_4BrNO_4$ (M= 246,018)

ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 268/270

gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 268/270

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 8:2:0.1)

1.1.b. 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 1,92 g (7,81 mmol) 4-Brom-2-nitro-benzoesäure in 30 ml Dioxan werden nacheinander 0,288 g (0,25 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, 1,25 g (7,99 mmol) 4-Chlor-phenyl-boronsäure in 30 ml Methanol und 2,31 g (21,7 mmol) Natriumcarbonat in 14 ml Wasser zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird in einer Mikrowelle eine Stunde bei 300 Watt auf 110°C erhitzt. Im Anschluß wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Wasser

aufgenommen und mit 1 M Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether verrührt.

5 Ausbeute: 2,04 g (93,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClNO_4$ (M= 277,666)


ber.: Molpeak (M-H)⁻: 276

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 276

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

10

1.1.c. 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester

 Zu einer Lösung aus 147,5 g (2,263 mol) Kaliumcyanid in 250 ml heißem Wasser wird tropfenweise eine Lösung von 500 g (2,057 mol) 4-Brommethyl-benzoesäureethylester in 1000 ml Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde zum Rückfluss

15 erhitzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 73,7 g (0,5 mol)

Kaliumcyanid zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über ein Gemisch aus Kieselgel und Aktivkohle filtriert. Das erhaltene Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand auf 1000 ml Wasser gegossen. Die wäßrige Lösung wird mit *tert*-

20 Butylmethylether extrahiert und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert.

Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Essigsäureethylester 8:2).

 Ausbeute: 164,46 g (42,2 % d. Theorie)

25 $C_{11}H_{11}NO_2$ (M= 189,216)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 190

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 190

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 8:2)

30 1.1.d. 4-Cyanomethyl-benzoesäure

Eine Lösung von 10 g (53 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester und 2,02 ml einer 1 M Natronlauge in 100 ml Ethanol wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Es wird solange konzentrierte Salzsäure zur Reaktionslösung zugetropft bis

kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (55 % d. Theorie)

$C_9H_7NO_2$ (M= 161,162)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 160

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 160

1.1.e. (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 4,7 g (29 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure in 250 ml

10 Tetrahydrofuran werden 5,17 g (32 mmol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Diese Reaktionsmischung wird zu einer Lösung von 3,29 g (87 mmol) Natriumborhydrid in 200 ml Wasser derart zugetropft, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Es werden zwei Stunden nachgerührt und die Reaktionsmischung mit

15 Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Ausbeute: 2,6 g (60,9 % d. Theorie)

C_9H_9NO (M= 147,178)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 146

20 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 146

1.1.f. (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril

• Zu einer Lösung von 2,6 g (17,66 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril in 25 ml *tert*-Butylmethylether werden bei 0°C 0,86 ml (9 mmol) Phosphortribromid getropft.

25 Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert.

30 Ausbeute: 2,9 g (78,1 % d. Theorie)

C_9H_8BrN (M= 210,075)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209/211

1.1.g. (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

0,446 ml (5,44 mmol) Pyrrolidin und 1,366 g (9,882 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Dimethylformamid eingetragen. Unter Rühren werden 1,038 g (4,941 mmol) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

10 Ausbeute: 0,732 g (74 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 201

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 201

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

15

1.1.h 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Reaktionsmischung aus 0,73 g (3,66 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril und 0,1 g Raney-Nickel in 25 ml methanolischer Ammoniaklösung wird 9h bei 50°C und 3 bar Wasserstoff hydriert.

20 Ausbeute: 0,72 g (96,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

25

1.1.i. 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Eine Lösung aus 0,4 (1,44 mmol) 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure, 0,29 g (1,44 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin, 0,46 g (1,44 mmol) TBTU, 0,19 g (1,44 mmol) HOBT und 0,42 ml (3 mmol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt, mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert und

30

über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak= 90:10:1).

Ausbeute: 0,47 g (70,3 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M= 463,96)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.1.j. 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10 Eine Reaktionsmischung aus 0,47 g (1,01 mmol) 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 0,1 g Raney-Nickel in 50 ml methanolischer Ammoniaklösung wird 24 Stunden bei 20°C und 3 bar Wasserstoff hydriert. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

15 Ausbeute: 0,46 g roh

$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M= 433,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_F-Wert: 0.34 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

20

1.1.k. 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on
0,46 g (1,06 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 5 ml Ameisensäure werden 3h bei Raumtemperatur und 2h bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, mit 6N Natronlauge

25 alkalisch gestellt und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 0,3 g (64,6 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 178-179°C

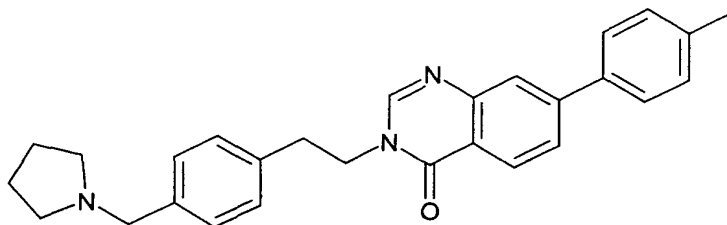
30 $C_{27}H_{26}ClN_3O$ (M= 443,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.2: 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on



5

1.2.a. 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Methyl-phenylboronsäure.

10 Ausbeute: 1,48 g (70,8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{11}NO_4$ (M= 257,24)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 256

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 256

R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

15

1.2.b. 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

20 Ausbeute: 0,51 g (78,3 % d. Theorie)

$C_{27}H_{29}N_3O_3$ (M= 443,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

25

1.2.c. 4'-Methyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Methyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

30 Ausbeute: 0,2 g (69,2 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}N_3O$ (M= 413,56)

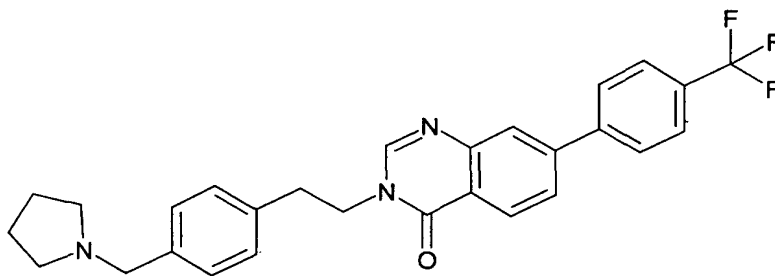
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 414

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 414

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

5

Beispiel 1.3: 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3H-chinazolin-4-on



10

1.3.a. 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Trifluormethyl-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 1,24 g (49 % d. Theorie)

15 C₁₄H₈F₃NO₄ (M= 311,21)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 310

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 310

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

20 1.3.b. 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,36 g (49,3 % d. Theorie)

25 C₂₇H₂₆F₃N₃O₃ (M= 497,52)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.3.c. 4'-Trifluormethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Eine Reaktionsmischung aus 0,1 g (0,2 mmol) 4'-Trifluormethyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid und 0,08 g Platinoxid in 50 ml Essigsäureethylester wird bei 20°C 2.5h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak= 90:10:1).

Ausbeute: 0,06 g (63,8 % d. Theorie)

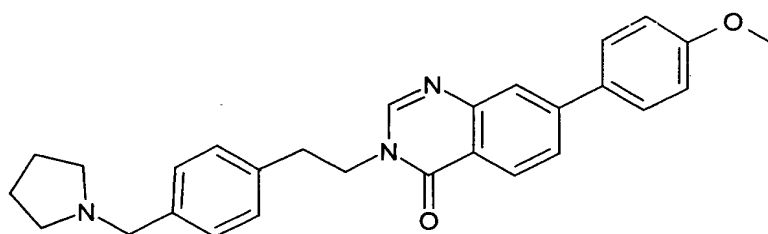
$C_{27}H_{28}N_3N_3O$ (M= 467,53)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

15 **Beispiel 1.4:** 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



1.4.a. 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Methoxy-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,38 g (48,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{11}NO_5$ (M= 273,24)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 272

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 272

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.4.b. 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

5 Ausbeute: 0,23 g (57 % d. Theorie)

$C_{27}H_{29}N_3O_4$ (M= 459,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

10

1.4.c. 4'-Methoxy-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

15 Ausbeute: 0,09 g (42 % d. Theorie)

$C_{27}H_{31}N_3O_2$ (M= 429,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430

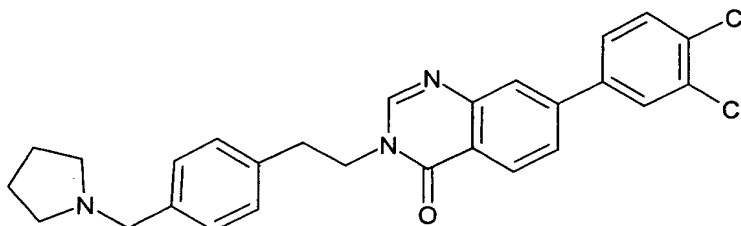
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

20

Beispiel 1.5:

7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



25

1.5.a. 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 3,4-Dichlor-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,72 g (28,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_7Cl_2NO_4$ (M= 312,11)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 310/312/314

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 310/312/314

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

5

1.5.b. 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 3',4'-Dichlor -3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

10

Ausbeute: 0,47 g (64,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M= 498,41)



ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500/502

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500/502

15 R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.5.c. 3',4'-Dichlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 3',4'-Dichlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

20

Ausbeute: 0,11 g (25 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}Cl_2N_3O$ (M= 468,43)



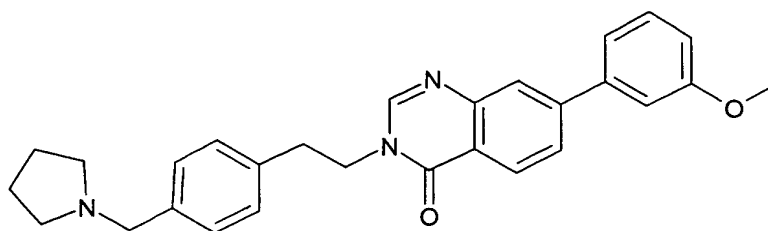
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470/472

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470/472

25 R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.6:

7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



1.6.a. 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 3-Methoxy-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,39 g (73,6 % d. Theorie)

$C_{14}H_{11}NO_5$ (M= 273,24)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 274

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 274

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.6.b. 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,39 g (57 % d. Theorie)

$C_{27}H_{29}N_3O_4$ (M= 459,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.6.c. 3'-Methoxy-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 3'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

Ausbeute: 0,11 g (30,6 % d. Theorie)

$C_{27}H_{31}N_3O_2$ (M= 429,56)

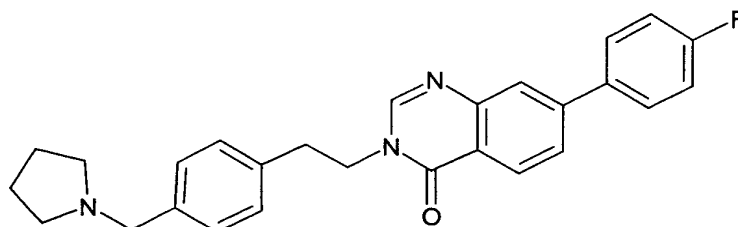
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.7:

5 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



1.7.a. 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure und 4-Fluor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 1,3 g (61,2 % d. Theorie)

C₁₃H₈FNO₄ (M= 261,21)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 260

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 260

15 R_F-Wert: 0.34 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.7.b. 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,38 g (57,8 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆FN₃O₃ (M= 447,51)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448

25 R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.7.c. 4'-Fluor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Fluor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

Ausbeute: 0,06 g (32 % d. Theorie)

$C_{26}H_{28}FN_3O$ (M= 417,53)

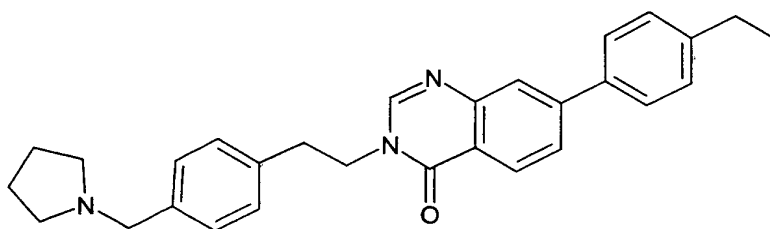
5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418

R_F-Wert: 0.63 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

10 Beispiel 1.8:

7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on



1.8.a. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure

15 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4-Brom-2-nitro-benzoesäure in und 4-Vinyl-phenyl-boronsäure.

Ausbeute: 0,58 g (53 % d. Theorie)

$C_{15}H_{11}NO_4$ (M= 269,25)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 268

20 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 268

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1)

1.8.b. 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

25 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,38 g (56,8 % d. Theorie)

$C_{28}H_{29}N_3O_3$ (M= 455,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

1.8.c. 4'-Ethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Vinyl-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid.

Ausbeute: 0,15 g (63,9 % d. Theorie)

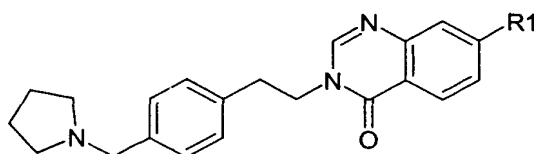
C₂₈H₃₃N₃O (M= 427,59)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Analog Beispiel 1.1.k wurden folgende Verbindungen hergestellt:

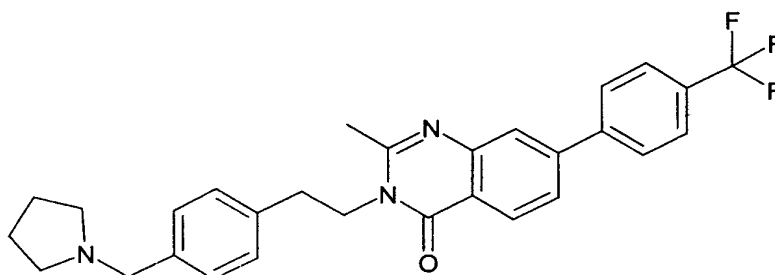


Beispiel	R1	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.1	4-Chlor-phenyl	1.1.k	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O	444 [M+H] ⁺	178-179	0,35 (A)
1.2	4-Methyl-phenyl	1.2.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O	424 [M+H] ⁺	157-158	0,36 (A)
1.3	4-Trifluormethyl-phenyl	1.3.c	C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O	478 [M+H] ⁺	179-181	0,4 (A)
1.4	4-Methoxy-phenyl	1.4.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	440 [M+H] ⁺	143-144	0,37 (A)
1.5	3,4-Dichlor-phenyl	1.5.c	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O	478/80/82 [M+H] ⁺	148-149	0,36 (A)

1.6	3-Methoxy-phenyl	1.6.c	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	440 [M+H] ⁺	Wachs	0,14 (A)
1.7	4-Fluor-phenyl	1.7.c	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O	428 [M+H] ⁺	160- 161	0,45 (A)
1.8	4-Ethyl-phenyl	1.8.c	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	438 [M+H] ⁺	165- 166	0,37 (A)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

5 Beispiel 1.9



1.9.a 7-(4-Trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-
10 3H-chinazolin-4-on

Eine Lösung von 0,07 g (0,15 mmol) 4'-Trifluormethyl-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-
[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.3.c) in 4 ml Essigsäure
und 0,028 ml (0,3 mmol) Essigsäureanhydrid wird 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

15 Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Natronlauge auf pH 8
eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über
Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an
Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

Ausbeute: 0,008 g (11 % d. Theorie)

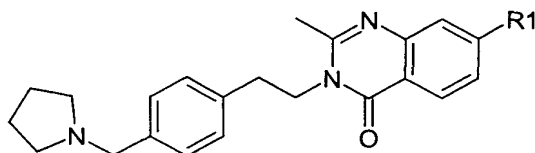
20 C₂₉H₂₈F₃N₃O (M= 491,56)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 492

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 492

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Analog Beispiel 1.9.a wurden folgende Verbindungen hergestellt:



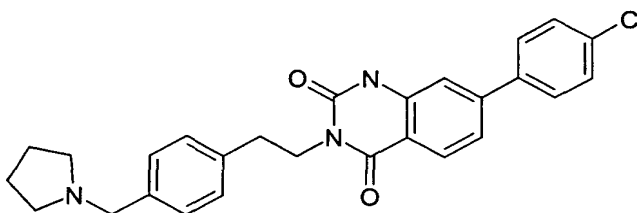
Beispiel	R1	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.9	4-Trifluormethyl- phenyl	1.3.c	C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O	492 [M+H] ⁺	Wachs	0,36 (A)
1.10	4-Methyl-phenyl	1.2.c	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	437 [M+H] ⁺	Wachs	0,66 (A)
1.11	4-Chlor-phenyl	1.1.j	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/60 [M+H] ⁺	160- 163	0,40 (A)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 1.10: 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-p-tolyl-3H-chinazolin-4-on

Beispiel 1.11: 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on

Beispiel 1.12



1.12.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1H-chinazolin-2,4-dion

Eine Reaktionsmischung aus 0,3 g (0,69 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.1.j) und

0,1 g (0,65 mmol) CDI in 50 ml Tetrahydrofuran wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Anschließend werden weitere 0,1 g CDI zugesetzt und die Reaktionsmischung weitere 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 60:1:0,1)

5 Ausbeute: 0,2 g (62,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 274-276°C

$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,98)

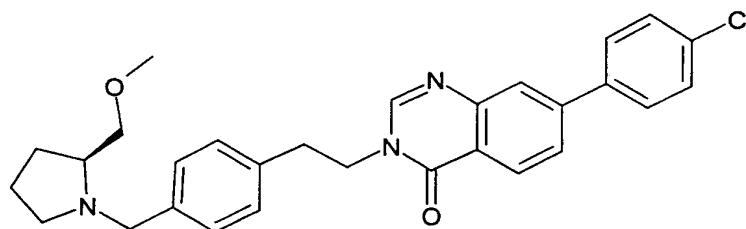
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

10 R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 50:1:0,1)

Beispiel 1.13:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-
15 3H-chinazolin-4-on



1.13.a [4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus 2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 0,9 g (51,6 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}N_2O$ (M= 244,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245

25 R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.13.b 2-[4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus [4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetonitril

Ausbeute: 0,5 g (54,7 % d. Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2O$ (M= 248,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249

5 R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.13.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[4-(2-(S)-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethylamin.

10

Ausbeute: 0,5 g (54,7 % d. Theorie)

$C_{28}H_{30}ClN_3O_4$ (M= 508,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 508/510

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 508/510

15 R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.13.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(2-(S)-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-amid.

20

Ausbeute: 0,24 g (51 % d.Theorie)

$C_{28}H_{32}ClN_3O_2$ (M= 478,03)

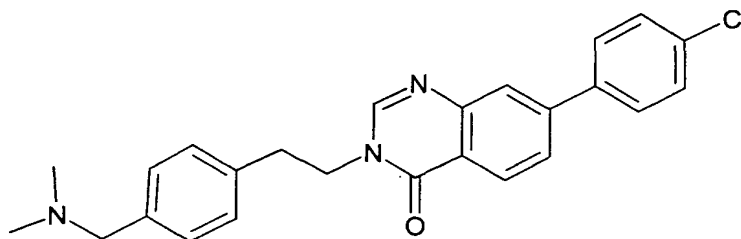
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

25 R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

Beispiel 1.14:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



1.14.a (4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Dimethylamin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1.0 g (30 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}N_2$ (M= 174,24)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 175

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 175

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.14.b 2-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1.0 g roh

$C_{11}H_{18}N_2$ (M= 178,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 179

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 179

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.14.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

Ausbeute: 0,5 g (63,4 % d. Theorie)

$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ (M= 437,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 438/440

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 438/440

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.14.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-

5 dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Ausbeute: 0,2 g (43 % d.Theorie)

$C_{24}H_{26}ClN_3O$ (M= 407,94)

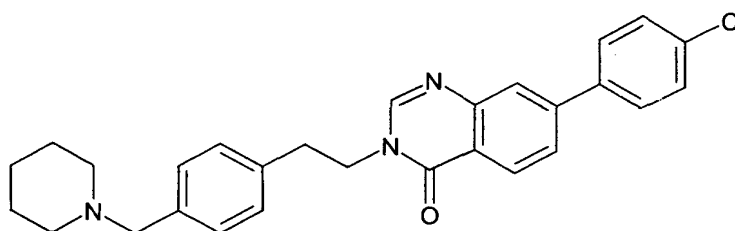
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410

10 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 20:1:0,1)

Beispiel 1.15:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



1.15.a (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Piperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,6 g (39 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.15.b 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1,4 g (85,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2$ (M= 218,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.15.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,07 g (40,7 % d. Theorie)

C₂₇H₂₈ClN₃O₃ (M= 477,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 478/480

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.15.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

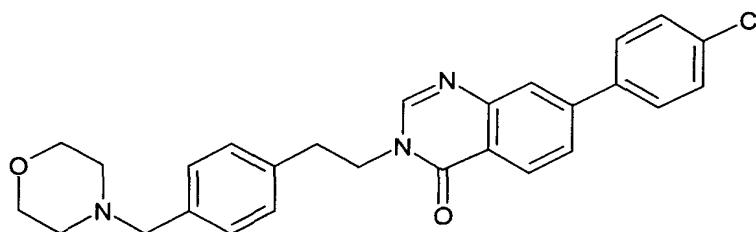
Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Ausbeute: 0,05 g (76,4 % d.Theorie)

C₂₇H₃₀ClN₃O (M= 448,01)

Beispiel 1.16:

7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on



1.16.a (4-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Morpholin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,63 g (98,9 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆N₂O (M= 216,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.16.b 2-(4-Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

5 Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (4-Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1,65 g (99,4 % d. Theorie)

C₁₃H₂₀N₂O (M= 220,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221

10 R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 9:1:0,1)



1.16.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-

15 Morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin.

Ausbeute: 0,53 g (76,6 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆ClN₃O₄ (M= 479,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482

20 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 90:1:0,1)



1.16.d 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-

25 morpholin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Ausbeute: 0,45 g (90,6 % d.Theorie)

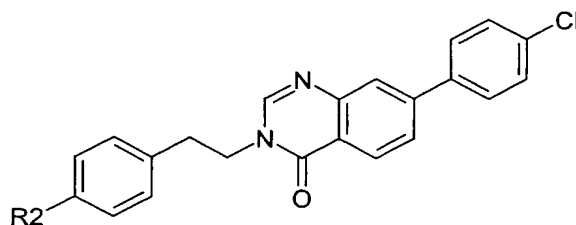
C₂₆H₂₈ClN₃O₂ (M= 449,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452

30 R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 90:1:0,1)

Analog Beispiel 1.1.k wurden folgende Verbindungen hergestellt:



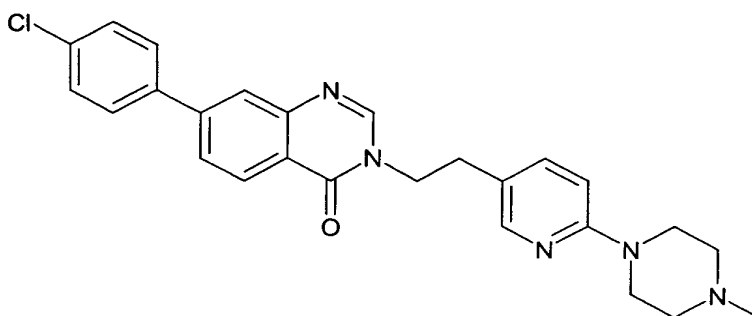
Beispiel	R2	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.13		1.13.d	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	488/490 [M+H] ⁺	133- 135	0,3 (C)
1.14		1.14.d	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O	418/420 [M+H] ⁺	183	0,66 (C)
1.15		1.15.d	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458 [M+H] ⁺	169- 170	0,4 (D)
1.16		1.16.d	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	460/462 [M+H] ⁺	169- 170	0,77 (A)

5

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)
 C= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)
 D= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

10

Beispiel 1.17 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on



15 1.17.a (6-Chlor-pyridin-3-yl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 6,91 g (41,66 mmol) Kaliumiodid und 2,24 g (49,01 mmol) Natriumzyanid in 400 ml einer Ethanol/Wasser-Mischung (9:1) wird eine Lösung von 7,5 g (41,66 mmol) 2-Chlor-5-chlormethyl-pyridin, gelöst in 100 ml Ethanol, zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung fünf Stunden auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird weitgehend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol).

Ausbeute: 2,9 g (45,6 % d.Theorie)

10 $C_7H_5ClN_2$ (M= 152,58)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 151/153

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 151/153.

1.17.b [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitril

15 Eine Lösung von 2,9 g (19 mmol) (6-Chlor-pyridin-3-yl)-acetonitril, 5,27 ml (38 mmol) Triethylamin und 2,1 ml (19 mmol) N-Methylpiperazin in 50 ml n-Butanol wird zwei Stunden in der Mikrowelle auf 180°C erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (Eluens: Petrolether/ Essigsäureethylester 1:1).

Ausbeute: 1 g (24,6 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 58-59°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M= 216,28)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1).

1.17.c 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin

30 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetonitril.

Ausbeute: 0,94 g (96 % d. Theorie)

$C_{12}H_{20}N_4$ (M= 220,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221.

1.17.d 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1.1.j aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin.

Ausbeute: 0,48 g (36,7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 158-159°C

C₂₅H₂₆ClN₅O₃ (M= 479,97)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482.

1.17.e 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid.

Ausbeute: 0,12 g (64 % d.Theorie)

Schmelzpunkt: 198-199°C

C₂₅H₂₈ClN₅O (M= 449,98)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452.

1.17.f 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3H-chinazolin-4-on

- 25 Hergestellt analog Beispiel 1.1.l aus 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid und Ameisensäure.

Ausbeute: 0,06 g (53,5 % d.Theorie)

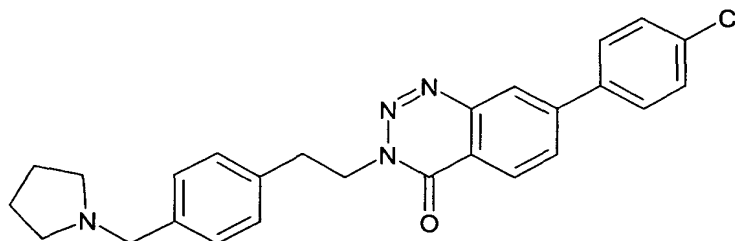
Schmelzpunkt: 263-264°C

C₂₆H₂₆ClN₅O (M= 459,98)

- 30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 4460/462.

Beispiel 1.18 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on



5 1.18.a 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

Zu einer Lösung von 0,27 g (0,62 mmol) 4'-Chlor-3-amino-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid (siehe Beispiel 1.1.j) in je 10 ml Methanol

10 und 1N Salzsäure wird bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C eine Lösung von 0,09 g (0,93 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nachfolgend mit 30 ml Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Aktivkohle

15 filtriert. Das Solvens wird entfernt und der Rückstand mit Diisopropylether gewaschen. Ausbeute: 0,09 g (32,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 151-152°C

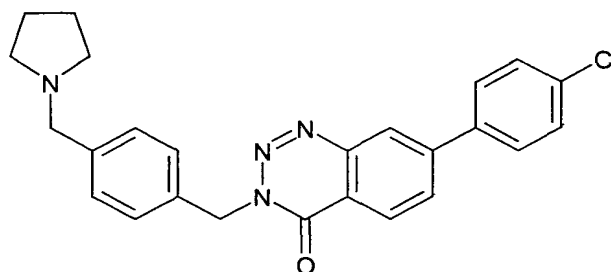
C₂₆H₂₅ClN₄O (M= 444,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

20 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol=10:1).


Beispiel 1.19 7-(4-Chlor-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on



5 1.19.a 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus Piperidin und 4-Brommethyl-benzonitril

Ausbeute: 2,4 g (85,9 % d. Theorie)

 $C_{12}H_{14}N_2$ (M= 186,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 187

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 187

R_F-Wert: 0.63 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak=8:2:1).

1.19.b 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus 4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

15 Ausbeute: 2,42 g (98,7 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2$ (M= 190,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 191

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 191

R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak=90:10:1).

20

1.19.c 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure und 2-(4-(1-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin.

Ausbeute: 0,28 g (28,8 % d. Theorie)

25 $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ (M= 449,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 450/452.

1.19.d. 3-Amino-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid
Hergestellt analog Beispiel 1.3.c aus 4'-Chlor-3-nitro-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid.

Ausbeute: 0,19 g (72,7 % d.Theorie)

5 C₂₅H₂₆ClN₃O (M= 419,95)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 420/422.

1.19.e 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzyl]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

10

Hergestellt analog Beispiel 1.18.a aus 3-Amino-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid.

Ausbeute: 0,045 g (31,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 147-148°C

15 C₂₅H₂₃ClN₄O (M= 430,94)

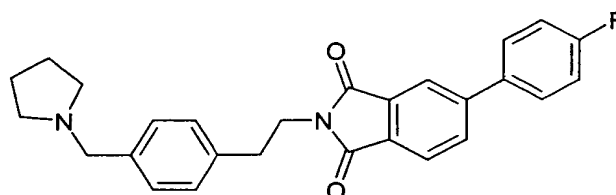
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol=10:1).

20

Beispiel 1.20 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindol-1,3-dion



25 1.20.a 5-Brom-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion

Eine Lösung von 0,8 g (3,52 mmol) 5-Brom-isobenzofuran-1,3-dion und 0,72 g (3,52 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h) in 10 ml

Essigsäure wird vier Stunden auf 110°C erhitzt. Anschließend wird die

Reaktionsmischung in Wasser gegossen, mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und der

Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,5 g (34,3 % d. Theorie)

$C_{21}H_{21}BrN_2O_2$ (M= 413,31)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413/415

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413/415.

1.20.b. 5-(4-Fluor-phenyl)-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion

10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 5-Brom-2-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion und 4-Fluor-phenylboronsäure.

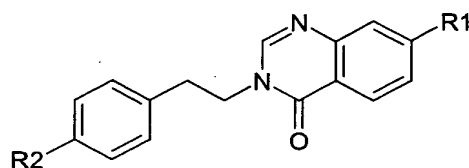
Ausbeute: 0,01 g (4,8 % d. Theorie)

$C_{27}H_{25}FN_2O_2$ (M= 428,51)

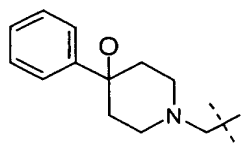
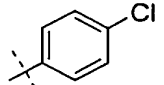
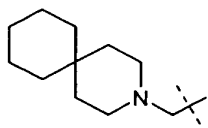
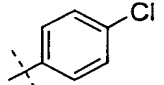
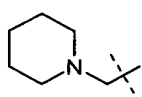
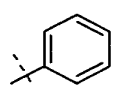
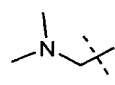
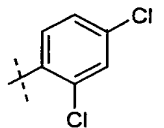
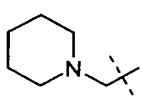
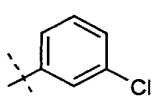
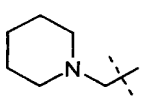
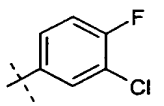
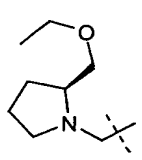
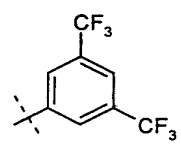
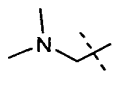
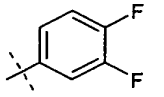
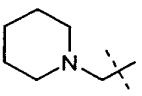
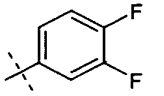
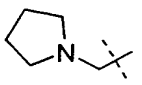
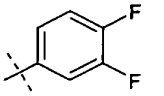
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429

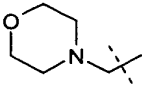
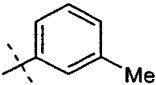
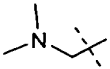
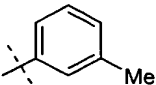
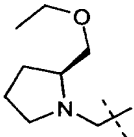
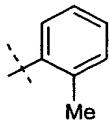
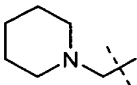
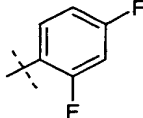
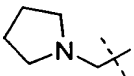
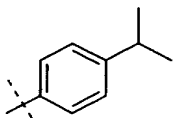
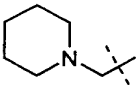
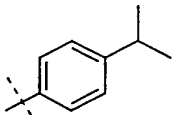
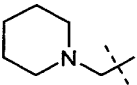
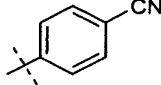
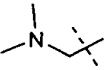
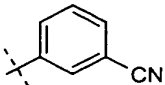
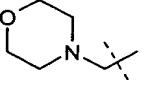
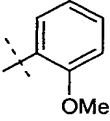
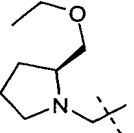
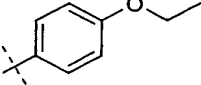
15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429.

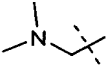
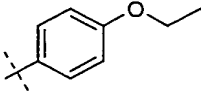
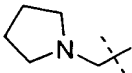
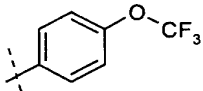
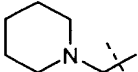
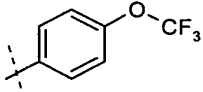
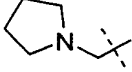
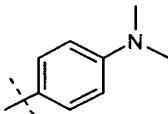
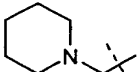
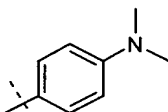
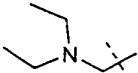
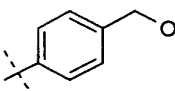
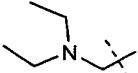
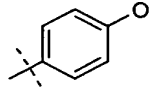
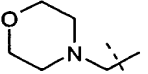
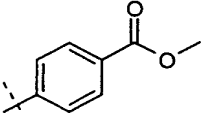
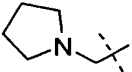
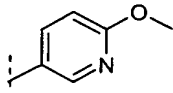
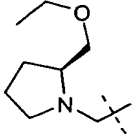

Analog der Beispiele 1.1 bis 1.20 werden folgende Verbindungen hergestellt:

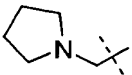
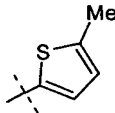
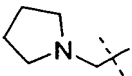
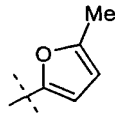
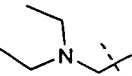
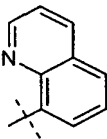


Beispiel	R2	R1
1.21		
1.22		

1.23		
1.24		
1.25		
1.26		
1.27		
1.28		
1.29		
1.30		
1.31		
1.32		

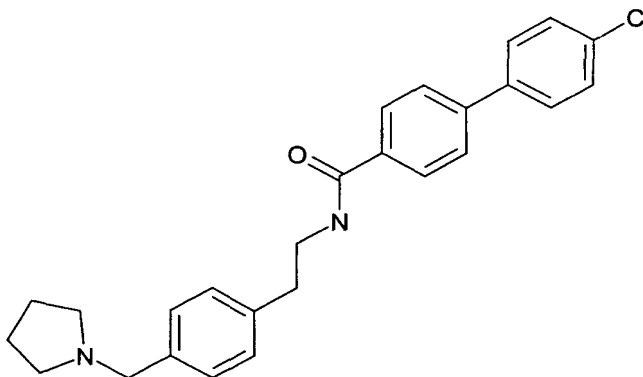
1.33		
1.34		
1.35		
1.36		
1.37		
1.38		
1.39		
1.40		
1.41		
1.42		

1.43		
1.44		
1.45		
1.46		
1.47		
1.48		
1.49		
1.50		
1.51		
1.52		

1.53		
1.54		
1.55		

Beispiel 2.1:

- 5 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.1.a 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure

5.83 g (29.0 mmol) 4-Brom-benzoesäure wird in 50 mL Dioxan und 29 mL 2M-

- 10 Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 4.5 g (29.0 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 1.68 g (1.45 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Filtrat wird mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Zitronensäure angesäuert und eine Stunde bei 0°C gerührt.
- 15 Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.1 g (75.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_9ClO_2$ (M= 232,668)

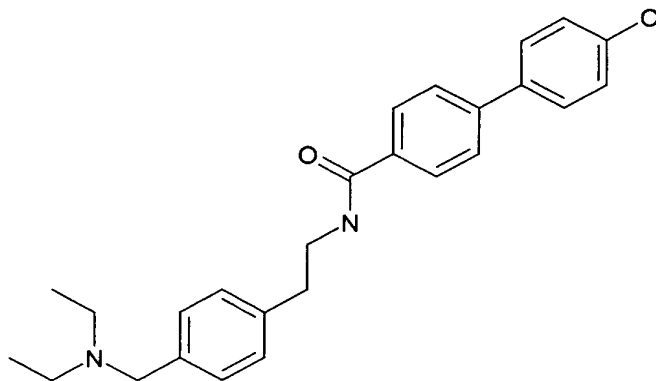
ber.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 231/233.

- 5 2.1.b. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
Zu einer Suspension von 251 mg (1.08 mmol) 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure in 5
mL THF wird bei Raumtemperatur 471 mg (1.47 mmol) TBTU und 0.26 mL (1.47 mmol)
Hünigbase gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 min gerührt und dann werden 200
mg (0.98 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h)
10 zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit
gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und
die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am
Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether unter
Erwärmen verrührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit wenig *tert*-
15 Butylmethylether gewaschen und an der Luft getrocknet.
Ausbeute: 210 mg (51,2 % d. Theorie)
 $C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,971)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421
20 R_F-Wert: 0.57 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 9:1: 0,1).

Beispiel 2.2:

- 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.2.a (4-Diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

0.88 mL (8.38 mmol) Diethylamin wird in 30 mL Aceton gelöst und nacheinander werden 2.1 g (15,2 mmol) Kaliumcarbonat und 1.6 g (7.62 mmol) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.f). Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, über eine Glasfritte filtriert und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit Wasser und Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 900 mg (58,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_2$ (M= 202,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 203

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 203

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

2.2.b. 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Lösung von 900 mg (4.45 mmol) (4-Diethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung wird mit 100 mg Raney-Nickel versetzt und bei 50°C und 5 bar im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 900 mg (98,0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{22}N_2$ (M= 206,334)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 207

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207

R_F-Wert: 0.12 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.2.c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (248 mg, 1.07 mmol) und 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin (200 mg, 0.97 mmol).

Ausbeute: 280 mg (68,6 % d. Theorie)

$C_{26}H_{29}ClN_2O$ (M= 420,987)

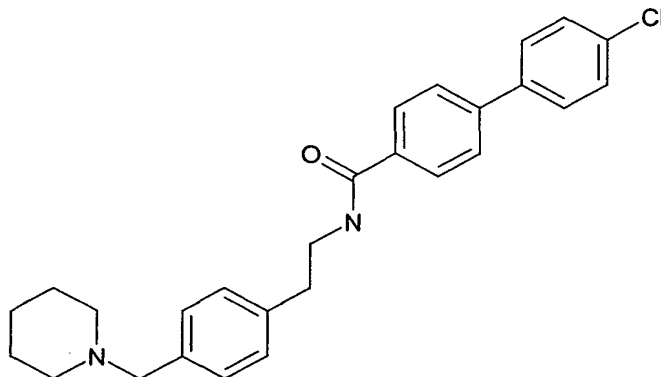
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.3:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



5

2.3.a. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (234 mg, 1.01 mmol) und 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe 1.15.b, 200 mg, 0.92 mmol).

10

Ausbeute: 260 mg (65,6 % d. Theorie)

C₂₇H₂₉ ClN₂O (M= 432,998)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

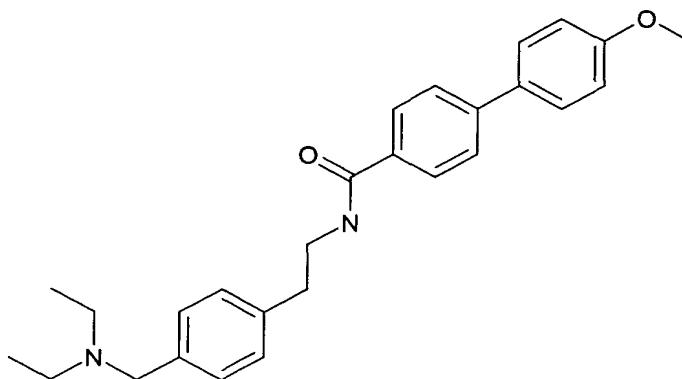
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

15

R_F-Wert: 0.57 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.4:

4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid



20

2.4.a 1-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanon

Zu einer Lösung von 11.3 g (85.0 mmol) Aluminiumchlorid in 100 mL

Schwefelkohlenstoff wird 4-Methoxybiphenyl gegeben. Die Mischung wird auf 40°C erwärmt und dann wird sehr langsam mit 6.07 ml (81.4 mmol) Acetylchlorid versetzt.

- 5 Die Reaktion wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung auf 100 g Eis und 25 mL conc. Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

- 10 Ausbeute: 8.8 g (48,0 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 226,278)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227

- 15 2.4.b 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 15.6 g (390.9 mmol) NaOH in 70 mL Wasser wird bei 0°C 6.0 mL (117 mmol) Brom langsam zugetropft. Dann fügt man langsam 8.8 g (39.1 mmol) 1-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ethanon in 50 mL Dioxan hinzu. Nach drei Stunden wird der gebildete Feststoff abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und nochmals filtriert. Das

- 20 Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 9.0 g (100,0 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 228,250)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 227

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 227

25

2.4.c 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäurechlorid

Eine Lösung von 3.0 g (0.013 mol) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure in 47.4 mL (0.65 mol) Thionylchlorid wird drei Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen von Thionylchlorid am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt als gelblichen Feststoff, der im Kühlschrank gelagert wird.

30

Ausbeute: 3.2 g (99,8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}O_2$ (M= 246,696)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248.

2.4.d 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 200 mg (0.97 mmol) 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin
 5 und 0.25 mL (1.45 mmol) Hünigbase in 5 mL Dichlormethan wird bei 0°C 287 mg (1.16 mmol) Säurechlorid gegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und dann mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit
 10 *tert*-Butylmethylether verrieben und der entstandene Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 90 mg (22,3 % d. Theorie)

C₂₇H₃₂N₂O₂ (M= 416,568)

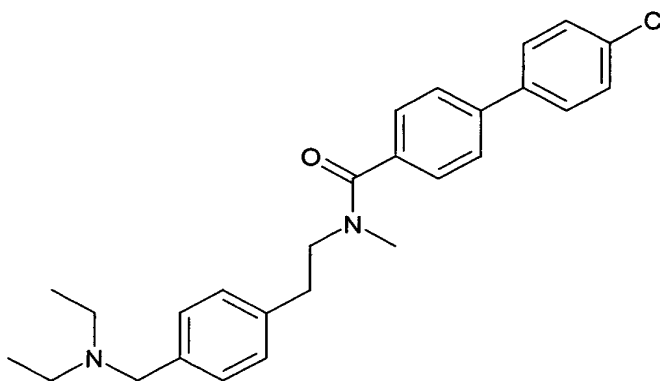
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417.

15 R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.5.

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid



2.5.a [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester

Zu einer Lösung von 700 mg (3.93 mmol) 2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin in 5.0 mL Dichlormethan und 0.52 mL (3.73 mmol) Triethylamin wird 815 mg (3.73 mmol) BOC-Anhydrid gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung
 25 wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/NH₃ = 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 600 mg (57,7 % d. Theorie)

C₁₈H₃₀N₂O₂ (M=306,452)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 307

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307.

2.5.b [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amin

Zu einer Suspension von 250 mg (6,59 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 mL

10 Tetrahydrofuran wird langsam 600 mg (1.96 mmol) [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester in THF zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht

gerührt und eine weitere Stunde auf 50°C erwärmt. Aufarbeitung erfolgt durch sukzessive Zugabe von 0.25 mL Wasser, 0.25 mL 15% NaOH-Lösung und 0.75 mL Wasser. Nach Filtration wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet

15 und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 350 mg (81,1 % d. Theorie)

C₁₄H₂₄N₂ (M=220,361)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 221

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 221.

20

2.5.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methylamid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.b aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (222 mg, 0.95 mmol) und [2-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amin (175 mg, 0.79 mmol).

25 Ausbeute: 60 mg (17,4 % d. Theorie)

C₂₇H₃₁ClN₂O (M= 435,014)

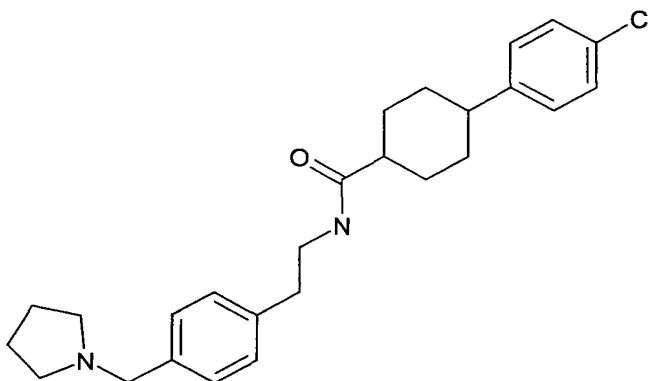
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

30

Beispiel 2.6:



- 5 2.6.a. 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure (239 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

- 10 Ausbeute: 65 mg (15,3 % d. Theorie)

$C_{26}H_{33}ClN_2O$ (M= 425,019)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

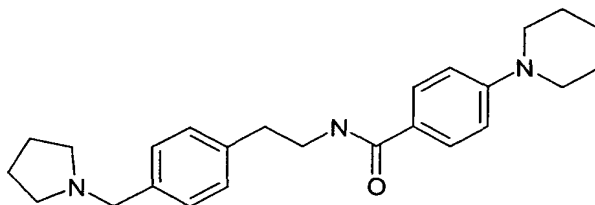
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15

Beispiel 2.7:

- 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



- 20 2.7.a 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure-ethylester

Zu einer Suspension aus 0.5 mL (4.13 mmol) 4-Fluor-benzoesäure-ethylester und 571 mg (4.13 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMSO wird 0.41 mL Piperidin gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 70°C über Nacht gerührt, weitere 1 mL (2.44 mmol) Piperidin zugegeben und weitere 6 h bei 70°C gerührt. Nach Filtration wird mit Wasser

versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 706 mg (73,2 % d. Theorie)

5 $C_{14}H_{19}NO_2$ (M= 233,313)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

10

2.7.b 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 350 mg (1.50 mmol) 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure-ethylester in 10 mL Ethanol werden 0.78 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann wird mit 1N HCl der pH-Wert auf 6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

15

Ausbeute: 158 mg (51,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}NO_2$ (M= 205,259)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206

20 Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).



2.7.c 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-

25 phenyl)-ethylamin (157 mg, 0.77 mmol) und 4-Piperidin-1-yl-benzoesäure (158 mg, 0.77 mmol).

Ausbeute: 102 mg (33,8 % d. Theorie)

$C_{25}H_{33}N_3O$ (M= 391,561)

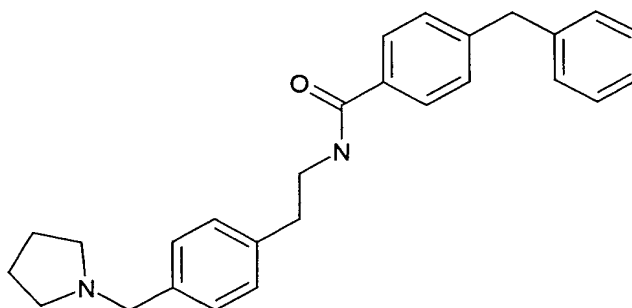
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 392

30 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392

Retentionszeit HPLC: 4.4 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

Beispiel 2.8:



5 2.8.a 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der eingangs beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Diphenylmethan-4-carbonsäure (104 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 66 mg (33,9 % d. Theorie)

10 $C_{27}H_{30}N_2O$ (M= 398,553)

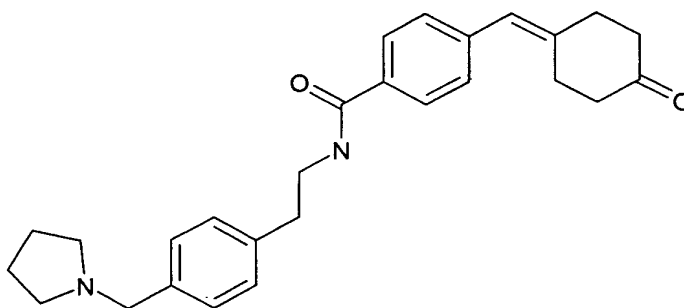
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15 **Beispiel 2.9:**

4-(4-Oxo-cyclohexyldenemethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.9.a 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoesäure-ethylester

20 Zu einer Lösung von 90.0 mL (0.63 mol) Diisopropylamin in 100 mL THF wird bei -20°C 350 mL (0.56 mol, 1.6 M in Hexan) n-BuLi-Lösung zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei -20°C gerührt. 112 g (0.37 mol) 4-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-benzoesäure-ethyl ester in 100 mL THF werden langsam zugetropft. Die

Reaktionslösung wird 1 h bei -20°C gerührt und dann werden 58 g (0.37 mol) 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on in 200 mL THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird 30 min bei -12°C gerührt und dann über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Ether, Essigester und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Petrolether/Essigester 9:1).

Ausbeute: 80 g (72,0 % d. Theorie).

10 2.9.b 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 35 g (0.12 mol) 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenemethyl)-benzoesäure-ethylester in 150 mL Ethanol werden 20 g NaOH in 130 mL Wasser gegeben und die Mischung 2 h am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird auf 400 g Eis und 60 mL konz. Salzsäure gegeben, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 32 g (91,4 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 164-165°C.

20 2.9.c 4-(4-Oxo-cyclohexylidenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidenmethyl)-benzoesäure (134 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 57 mg (28,0 % d. Theorie)

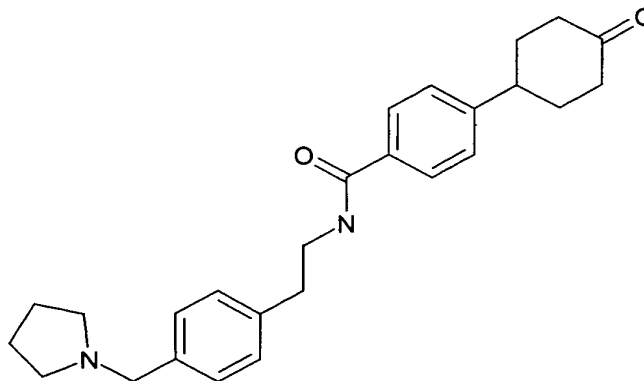
25 C₂₇H₃₂N₂O₂ (M= 416,568)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.10:



5 2.10.a 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-benzoesäure (128 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 26 mg (13,1 % d. Theorie)

10 C₂₆H₃₂N₂O₂ (M= 404,557)

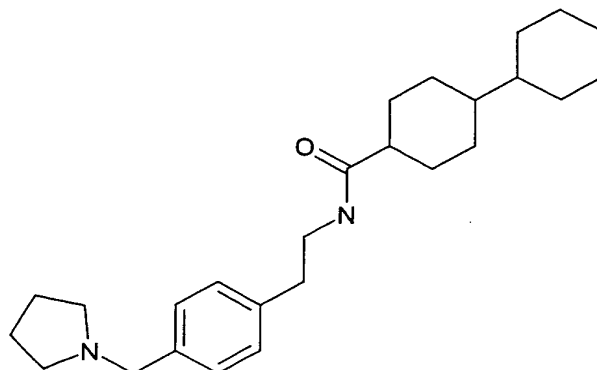
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405

R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15 **Beispiel 2.11:**

4-Cyclohexyl-1-cylohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.11.a 4-Cyclohexyl-1-cylohexylcarbonsäure

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.10 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-cyclohexancarbonsäure in 10 mL Methanol gibt man 0.44 mL konz. Salzsäure und 100 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 5 bar Wasserstoff 3 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

5 Ausbeute: 440 mg (99,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{22}O_2$ (M= 210,319)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 209

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 209

10 2.11.b 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Bicyclohexyl-4-carbonsäure (103 mg, 0.49 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (100 mg, 0.49 mmol).

15 Ausbeute: 2.0 mg (1,0 % d. Theorie)

$C_{26}H_{40}N_2O$ (M= 396,622)

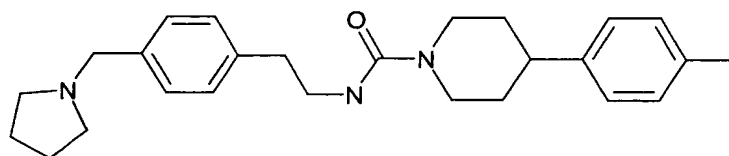
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

20

Beispiel 2.12:



25 2.12.a 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der eingangs beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Methylphenyl-piperidin (175 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

30 Ausbeute: 90.0 mg (22,2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{35}N_3O$ (M= 405,558)

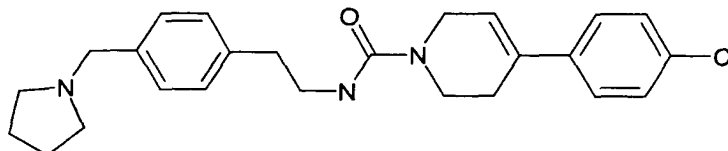
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

5 **Beispiel 2.13:**

4-(4-Chloro-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



1 **2.13.a 4-(4-Chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin**

Zu 100 mL (1.2 mol) Formalin-Lösung (37% in Wasser) und 32.1 g (0.6 mol)

Ammoniumchlorid wird bei 60°C 4-Chlor-methylstyrol zugetropft. Die

Reaktionsmischung wird 3 h bei 60°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt.

100 mL Methanol werden zugegeben und die Mischung wird über Nacht gerührt. Nach

15 Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit 150

mL konz. Salzsäure versetzt und 4 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf

Raumtemperatur wird auf Eis gegeben und mit NaOH-Plättchen alkalisch gestellt. Nach

mehrfacher Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Natriumsulfat

getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der

20 Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

● Essigester:Methanol:NH₃ 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 17.0 g (29,3 % d. Theorie)

C₁₁H₁₂ClN (M= 193,678)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 194

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 194

R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 6:4:0.4).

2.13.b 4-(4-Chloro-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (193 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.0 mmol).

Ausbeute: 40.0 mg (9,4 % d. Theorie)

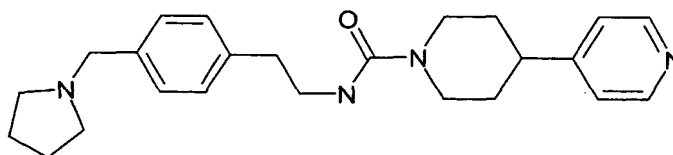
5 $C_{25}H_{30}ClN_3O$ (M= 423,990)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

10 **Beispiel 2.14:**



2.14.a 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl (81 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 43.8 mg (22.3 % d. Theorie)

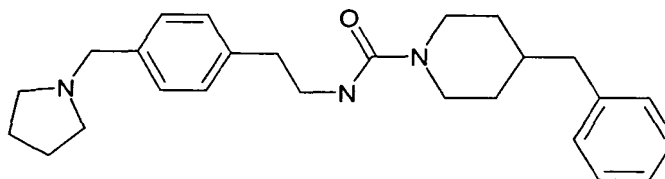
20 $C_{24}H_{32}N_4O$ (M= 392,549)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 393

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 393

R_F-Wert: 0.14 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25 **Beispiel 2.15:**



2.15.a 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Benzyl-piperidin (87.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).
Ausbeute: 33.5 mg (16.5 % d. Theorie)

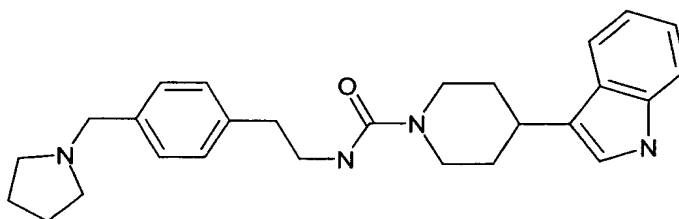
5 C₂₆H₃₅N₃O (M= 405,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

10 **Beispiel 2.16:**



2.16.a 4-(1*H*-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Piperidin-4-yl-1*H*-indole (100 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).
Ausbeute: 56.5 mg (26.2 % d. Theorie)

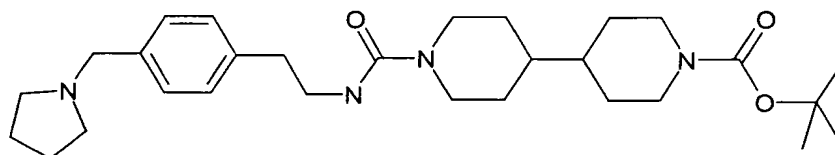
C₂₇H₃₄N₄O (M= 430,6)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25 **Beispiel 2.17:**



2.17.a 1'-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-[4,4']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [4,4']-Bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester (134 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-

5 phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 51.0 mg (20.5 % d. Theorie)

$C_{29}H_{46}N_4O_3$ (M= 498,7)

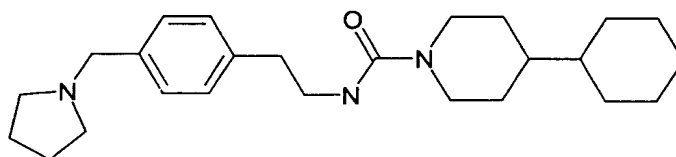
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 499

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499

10 R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.18:

4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



15

2.18.a 4-Cyclohexyl-piperidin

Zu einer Lösung aus 1.0 g (6.4 mmol) 4-Phenylpyridin in 20 mL Methanol gibt man 1.35 mL konz. Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 3 bar Wasserstoff 2.5 h gerührt. Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das Produkt als Hydrochlorid ausfällt.

Ausbeute: 1.2 (91,4 % d. Theorie)

$C_{11}H_{21}N^+HCl$ (M= 203,758)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 168

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 168.

2.18.b 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Cyclohexyl-piperidin (83.7

30 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 38.0 mg (19.1 % d. Theorie)

$C_{25}H_{39}N_3O$ (M= 397.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 398

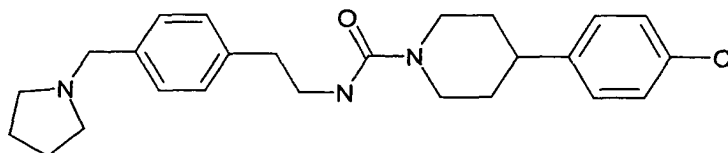
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 398

R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

5

Beispiel 2.19:

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.19.a 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin

Zu einer Lösung aus 5.0 g (21.7 mmol) 4-(4-Chloro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (siehe 2.13.a) in 20 mL Methanol werden 500 mg Pd/C gegeben. Die

Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 10 psi Wasserstoff 7 h gerührt. Nach
15 Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 5:4.9:0.1).

Ausbeute: 3.2 (75.3 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}ClN$ (M= 195,694)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 196/198

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 196/198.

R_F-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 5:4.9:0.1).

2.19.b 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin (97.9 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 9.0 mg (4.2 % d. Theorie)

$C_{25}H_{32}ClN_3O$ (M= 426,0)

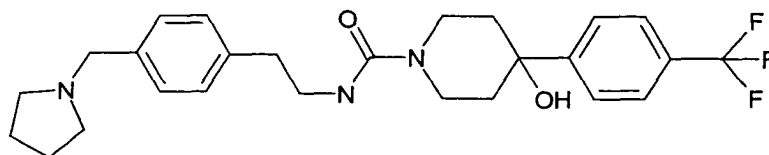
30

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

5 Beispiel 2.20:



2.20.a 4-Hydroxy-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Hydroxy-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperidin (123 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 35.0 mg (14.7 % d. Theorie)

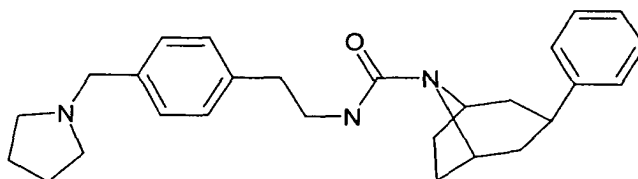
15 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (M= 475,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 476

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 476

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

20 Beispiel 2.21:



2.21.a 3-Phenyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan (93.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 26.0 mg (12.5 % d. Theorie)

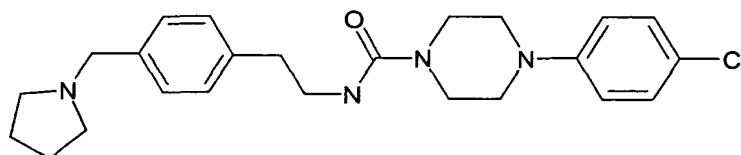
$C_{27}H_{35}N_3O$ (M= 417,6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418

5 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Beispiel 2.22:



2.22.a 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin (117 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 13.0 mg (6.1 % d. Theorie)

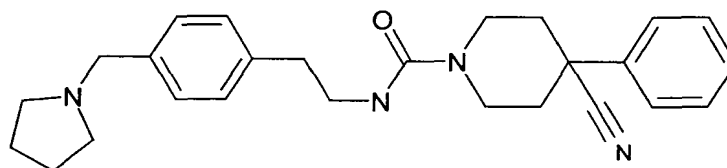
$C_{24}H_{31}ClN_4O$ (M= 427.0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/ NH_3 9:1:0.1).

Beispiel 2.23:



2.23.a 4-Cyan-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Cyan-4-phenyl-piperidin (111 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 27.0 mg (13.0 % d. Theorie)

$C_{26}H_{32}N_4O$ (M= 416.6)

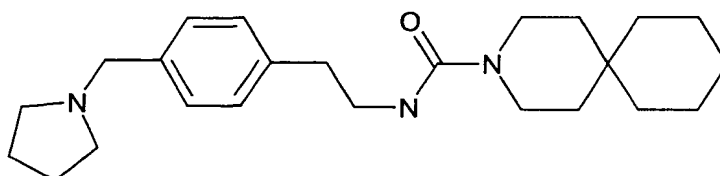
5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.24:

10



2.24.a 3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Aza-spiro[5.5]undecan (76.7 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 24.0 mg (12.5 % d. Theorie)

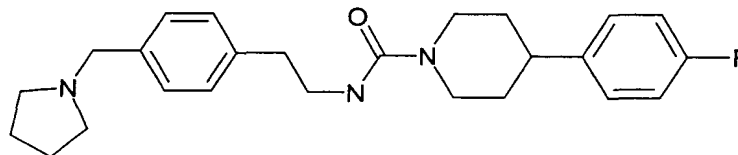
C₂₄H₃₇N₃O (M= 383.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 384

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 384

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.25:



25

2.25.a 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin (108 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 32.0 mg (15.6 % d. Theorie)

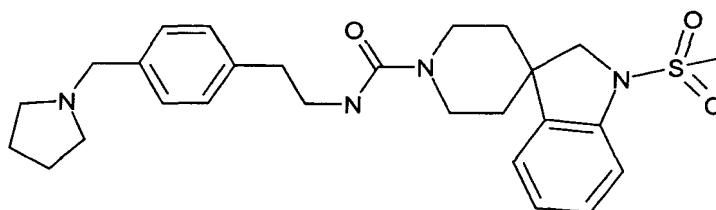
5 $C_{25}H_{32}FN_3O$ (M= 409.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 410

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 410

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

10 **Beispiel 2.26:**



15 2.26.a 1,2-Dihydro-1-(methanesulfonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2-Dihydro-1-(methanesulfonyl)-spiro[3H-indole-3,4'-piperidin] (133.2 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 28.0 mg (11.3 % d. Theorie)

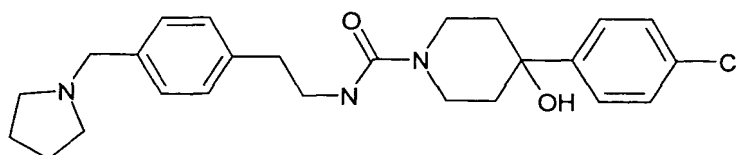
$C_{27}H_{36}N_4O_3S$ (M= 496.7)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25 **Beispiel 2.27:**



2.27.a 4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin (106 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 32.0 mg (14.5 % d. Theorie)

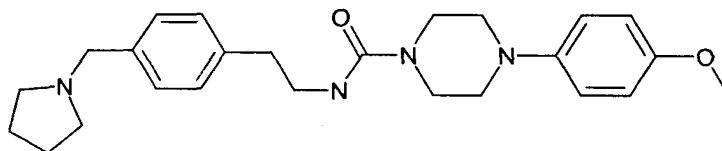
$C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ (M= 442.0)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.28:



2.28.a 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin (133 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 35.0 mg (16.6 % d. Theorie)

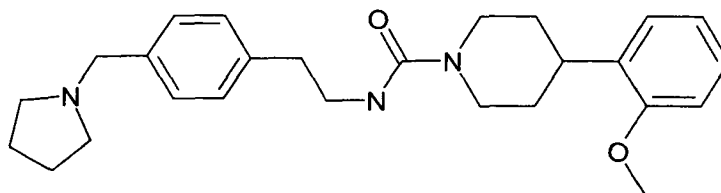
$C_{25}H_{34}N_4O_2$ (M= 422.6)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.29:



- 5 2.29. 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (114 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 20.0 mg (9.5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{35}N_3O_2$ (M= 421.6)

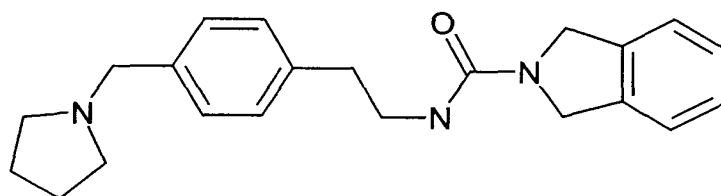
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 422

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 422

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15

Beispiel 2.30:



- 20 2.30.a 1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,3-Dihydro-isoindol (77.8 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 13.0 mg (7.4 % d. Theorie)

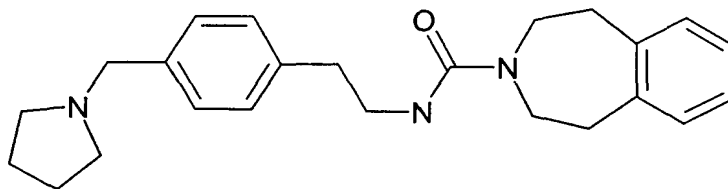
- 25 $C_{22}H_{27}N_3O$ (M= 349,48)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 350

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 350

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.31:



5

2.31.a 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin (73.6 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 12.0 mg (6.4 % d. Theorie)

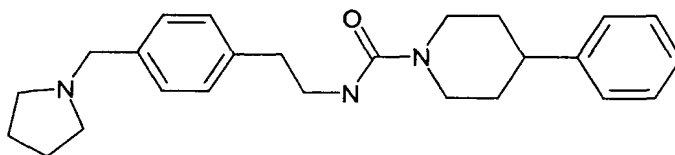
C₂₄H₃₁N₃O (M= 377,534)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 378

15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 378

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.32:



20

2.32.a 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Phenyl-piperidin (80.6 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

25 Ausbeute: 24.0 mg (12.3 % d. Theorie)

C₂₅H₃₃N₃O (M= 391,561)

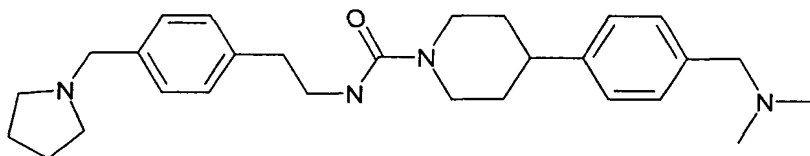
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 392

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.33:

4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.33.a 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester

Zu einer Lösung von 81 g (0.38 mol) 4-Bromdimethylbenzylamin in 450 mL THF wird bei -65°C 236 mL (0.38 mol, 1.6M in Hexan) n-BuLi über 35 min zugetropft. 75 g (0.38 mol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester in 150 mL THF werden über 60 min zugetropft, so dass die Temperatur -60° nicht überschreitet. Die Reaktionslösung wird 2h bei -65°C und weitere 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 mL Ether versetzt, auf 5°C abgekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit 200 mL Wasser und 700 mL Ether versetzt und 10 min gerührt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene Produkt wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 45 g (35,7 % d. Theorie)

2.33.b Dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amin

Zu einer Lösung von 45 g (0.14 mol) 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butyl ester in 140 mL Dichlormethan wird bei -10°C 70 mL Trifluoressigsäure hinzuge tropft. Die Lösung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, auf -10°C abgekühlt und 30 mL konz. Schwefelsäure zugegeben. Nach einer halben Stunde werden weitere 10 mL Schwefelsäure zugegeben. Nach 1 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und auf 300 g Eis gegeben. Mit 6 N NaOH-Lösung wird der pH-Wert auf 14 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Kaliumcarbonat gesättigt und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 25,2 g (86.9%)

2.33.c Dimethyl-(4-piperidin-4-yl-benzyl)-amin

Zu einer Lösung von 16 g (74 mmol) Dimethyl-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-benzyl]-amin in 200 mL Methanol werden 6 g Pd/BaSO₄ gegeben. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, methanolische Salzsäure zugegeben und dann bis zur Trübung mit Ether versetzt. Nach Lagerung bei -20°C wird das entstandene Hydrochlorid abgesaugt. Ausbeute: 16 g (84.9%).

10

2.33.d 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin (127 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).

15

Ausbeute: 37.0 mg (16.5 % d. Theorie)

C₂₈H₄₀N₄O (M= 448,657)

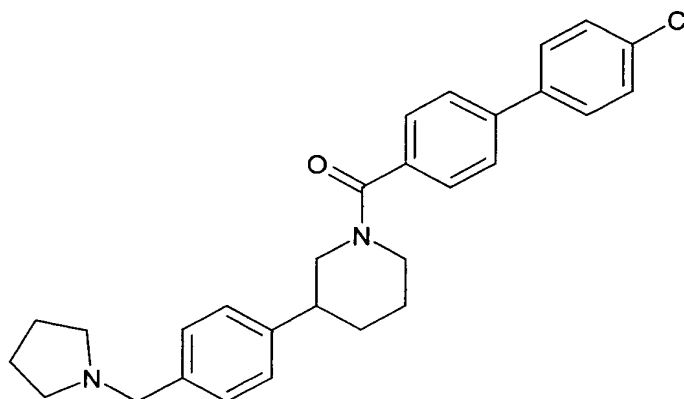
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449

20 R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.34:

4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon



25

2.34.a 1-(4-Bromo-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung aus 13.1 ml (0.16 mmol) Pyrrolidin und 200 mL Tetrahydrofuran wird 20.0 g (0.080 mol) 4-Brombenzylbromid in THF langsam zugetropft, so dass die Temperatur 20°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und
 5 nach Vermischung mit Eis mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Ether wird die wässrige Phase mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Kaliumcarbonat gesättigt. Nach Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.
 Ausbeute: 18.1 g (94.2 % d. Theorie)

10 $C_{11}H_{14}BrN$ (M= 240,145)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

15 2.34.b 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridin

1.11 g (4.64 mmol) 1-(4-Bromo-benzyl)-pyrrolidin wird in 10 mL Dioxan und 5 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 570 mg (4.64 mmol) Pyridin-3-boronsäure und 270 mg (0.23 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird über einen
 20 Glasfaserfilter abgesaugt. Das Filtrat wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigester/Methanol/NH₃ = 8:2:0.1).

Ausbeute: 500 mg (45,2 % d. Theorie)

25 $C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238,335)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

2.34.c 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin

30 Zu einer Lösung aus 500 mg (2.10 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-pyridin in 10 mL Ethanol gibt man 4 mL 1M Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff 4.5 h gerührt.

Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das Produkt als Hydrochlorid ausfällt.

Ausbeute: 600 mg (100 % d. Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ (M= 280,844)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245.

2.34.d (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (183 mg, 0.78 mmol) und 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin (200 mg, 0.71 mmol).

Ausbeute: 20.0 mg (6.1 % d. Theorie)

$C_{29}H_{31}ClN_2O$ (M= 459,036)

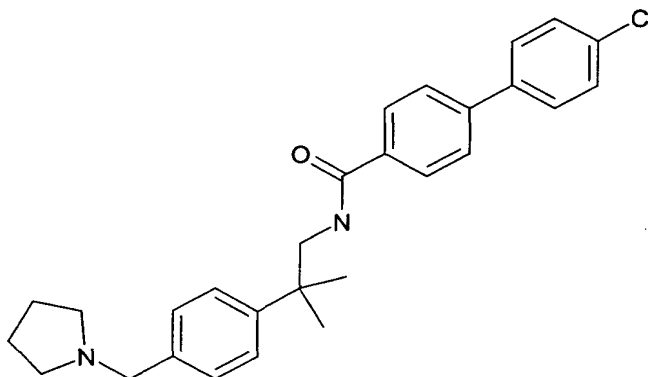
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

20 **Beispiel 2.35:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid



2.35.a 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril

Zu einer Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.g) in 50 mL Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 3.4 g (30 mmol) Kalium-tert-butoxid. Die Reaktionslösung wird kurz gerührt, mit 1.9 mL (30 mmol)

- 5 Methyljodid versetzt, weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

10 Ausbeute: 1.4 g (61.3 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}N_2$ (M= 228,340)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 229

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

15

2.35.b 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin

Zu einer Lösung von 1.4 g (6.13 mmol) 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung gibt man 150 mg Raney-Nickel. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 50°C und 5 bar Wasserstoff-Atmosphäre

- 20 gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.4 g (98.3 % d. Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232,372)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.35.c. 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid

- 30 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (233 mg, 1.0 mmol) und 2-Methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin (232 mg, 1.0 mmol).

Ausbeute: 400 mg (89.5 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,025)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

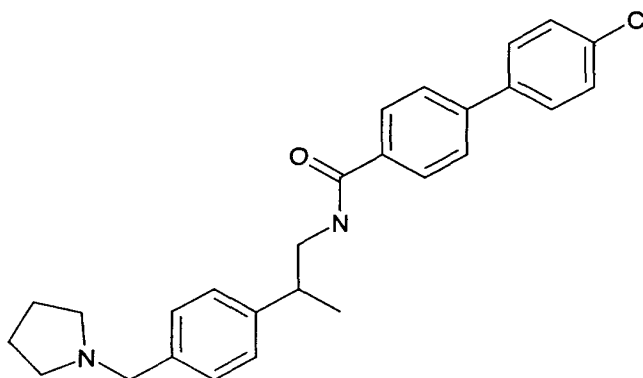
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

5

Beispiel 2.36:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid



10

2.36.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril

Zu einer Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.g) in 50 mL Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und dann mit 0.63 mL (10 mmol) Methyljodid versetzt. Die Reaktion wird 1 h bei 50°C gerührt und dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt, das ca. 20% der dimethylierten Verbindung enthält, wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.5 g (23.3 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,313)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

25

2.36.b 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin

Zu einer Lösung von 400 mg (1.87 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionitril in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung gibt man 100 mg Raney-Nickel. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 50°C und 5 bar Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Amin, das ca. 20% dimethylierte Verbindung enthält, wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.4 g (98.6 % d. Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 218,345)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 219

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 219

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.36.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (233 mg, 1.0 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propylamin (218 mg, 1.0 mmol).

Ausbeute: 10 mg (2.3 % d. Theorie)

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,025)

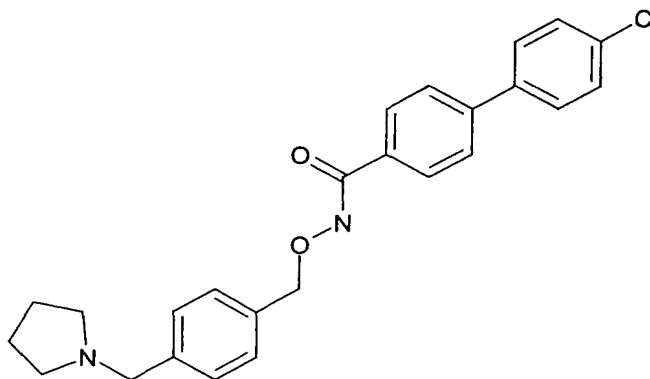
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.37:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid



2.37.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindole-1,3-dion

Zu einer Lösung aus 13.2 g (50 mmol) α,α' -Dibrom-*p*-xylol in 125 mL Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur eine Mischung aus 8.2 g (50 mmol) *N*-Hydroxy-phthalimid und 8.7 mL (50 mmol) Hünigbase in 125 mL Acetonitril. Die Reaktionslösung wird 10 min gerührt, dann gibt man 4.1 mL (50 mmol) Pyrrolidin hinzu und rührt eine weitere Stunde. Nach Filtration wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Essigester/Methanol/Ammoniak). Die Substanz wurde nach der Reinigung sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.0 g (5.9 % d. Theorie)

R_f -Wert: 0.60 (Alox, Essigester/Petrolether 1:1).

2.37.b O-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-hydroxylamin

Zu einer Lösung aus 1.0 g (2.97 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-isoindole-1,3-dion in 50 mL Toluol gibt man 50 mL 40% Methylamin-Lösung in Wasser und rührt die Mischung 2.5 Tage bei Raumtemperatur. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das entstandene Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 260 mg (42.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O$ (M= 206,290)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 207

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207.

2.37.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (116 mg, 0.5 mmol) und O-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl)-hydroxylamin (103 mg, 0.5 mmol).

Ausbeute: 10.0 mg (4.8 % d. Theorie)

$C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 420.943)

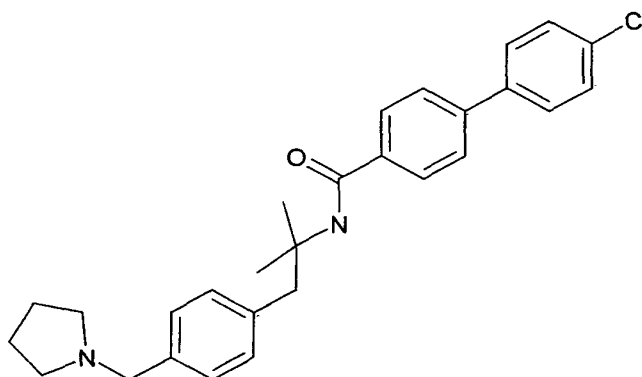
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.38:

- 5 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.38.a (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-essigsäureethylester

- 10 3.0 g (15 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril (siehe 1.1.g) wird in ethanolischer Salzsäure (gesättigt) gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und *tert*-Butylmethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, über Aktivkohle abgesaugt und dann das Lösungsmittel
- 15 am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 3.4 g (91,6 % d. Theorie)

● C₁₅H₂₁NO₂ (M= 247,340)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 248

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 248

- 20 R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.38.b 2-Methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol

- Zu 13,3 mL (40 mmol) einer 3.0 M Methylmagnesiumchlorid Lösung in Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 3.4 g (13.8 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-essigsäureethylester in 20 mL Tetrahydrofuran. Dabei steigt die Temperatur auf 40°C
- 25 an. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und dann auf 100 mL Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Alox (Aktivität 2-3) gereinigt (Eluens: Cyclohexan:

5 Essigester 4:1).

Ausbeute: 800 mg (24,9 % d. Theorie)

$C_{15}H_{23}NO$ (M= 233,357)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

10 R_F -Wert: 0.50 (Alox, Petrolether/Essigester 6:4).

2.38.c *N*-[1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamid

Zu einer Lösung aus 250 mg (5.0 mmol) Natriumcyanid in 2 mL Eisessig wird eine Gemisch aus 2 mL Schwefelsäure und 1 ml Eisessig zugetropft, so dass die

15 Temperatur des Reaktionsgemisches 20°C nicht überschreitet. Dann werden 800 mg (3,43 mmol) 2-Methyl-1-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-2-ol in 2 mL Eisessig zugetropft. Dabei wird die Temperatur unter 20°C gehalten. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Eis gegossen und mit Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und

20 die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt. Ausbeute: 520 mg (58,2 % d. Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2O$ (M= 260,382)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261.

2.38.d. 1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung aus 520 mg (2 mmol) *N*-[1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-formamid in 10 mL Ethanol gibt man 25 mL konz. Salzsäure und erhitzt

30 über Nacht am Rückfluß. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird mit 25% wässrige Natronlauge alkalisch gestellt und die wässrige Phase mehrmals mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 380 mg (81,8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2$ (M= 232,372)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 233

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 233

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

2.38.e 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[1,1-dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (116 mg, 0.5 mmol) und 1,1-Dimethyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (116 mg, 0.5 mmol).

Ausbeute: 73.0 mg (32.7 % d. Theorie)

15 $C_{28}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 447,025)

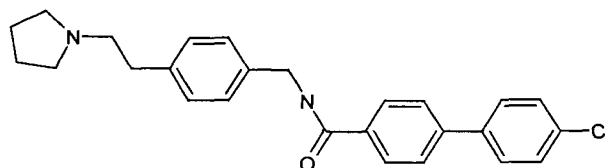
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

20 **Beispiel 2.39:**

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid



2.39.a 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril

25

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.74 mmol) 4-(2-Amino-ethyl)-benzonitril in 50 mL Acetonitril wird nacheinander 91 mg (0.56 mmol) Kaliumiodid, 453 mg (3.28 mmol) Kaliumcarbonat und 0.33 mL (2.74 mmol) 1,4-Dibrombutan gegeben. Die Reaktion wird 6h bei 78°C gerührt. Weitere 0.08 mL (0.66 mmol) 1,4-Dibrombutan werden zugegeben und die Reaktion wird über Nacht bei 78°C gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat zur

Trockne eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 8:2).

Ausbeute: 183.0 mg (33.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 201

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 201.

2.39.b 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin

10 Zu einer Lösung aus 183 mg (0.91 mmol) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzonitril in 20 mL ethanolischer Ammoniak-Lösung wird 75 mg Raney-Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 50°C und 3 bar Wasserstoff über Nacht gerührt. Weitere 75 mg Raney-Nickel werden zugegeben und es wird weitere 6h bei 50°C und 3 bar Wasserstoff gerührt.

Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

15 Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 114.0 mg (61.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,318)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205.

20

2.39.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chloro-biphenyl-4-carbonsäure (130 mg, 0.56 mmol) und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin (114 mg, 0.56 mmol).

25 Ausbeute: 75.0 mg (32.1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{27}ClN_2O$ (M= 418,971)

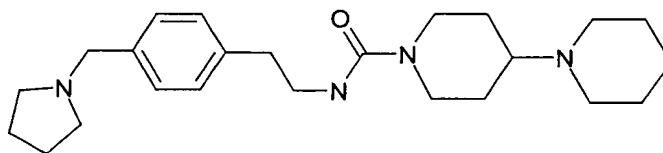
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

30

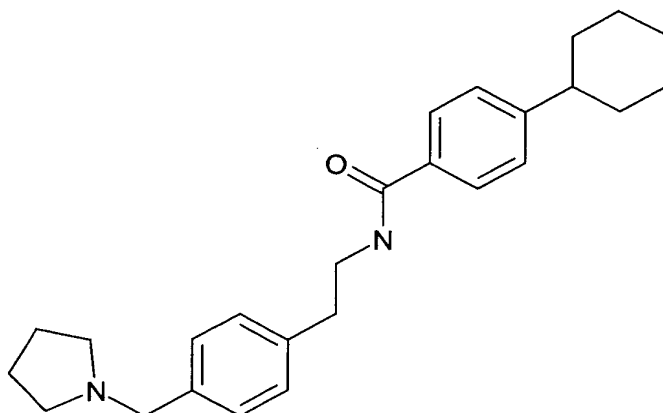
Beispiel 2.40:



- 5 2.40.a [1,4']Bipiperidinyl-1'-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Piperidinopiperidin (84.1 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (102 mg, 0.50 mmol).
Ausbeute: 3.0 mg (1.5 % d. Theorie)
 $C_{24}H_{38}N_4O$ (M= 398,597)

ber.: Molpeak (0.5M+H)⁺: 200
gef.: Molpeak (0.5M+H)⁺: 200
Retentionszeit HPLC: 1.59 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;
Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min).

15 **Beispiel 2.41:**

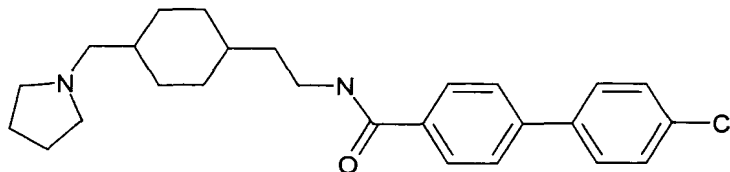


- 2.41.a 4-Cyclohexyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Cyclohexylbenzoesäure (102
20 mg, 0.50 mmol) und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzylamin (102 mg, 0.50 mmol).
Ausbeute: 2.0 mg (1.0 % d. Theorie)
 $C_{26}H_{34}N_2O$ (M= 390,574)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 391
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 391

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

Beispiel 2.42:

4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid



5

2.42.a 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 500 mg (2.45 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (siehe Beispiel 1.1.h) in 10 mL Methanol gibt man 1.52 mL konz. Salzsäure und 300 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C und 5 bar Wasserstoff 50 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak 8:2:0.2).

Ausbeute: 130 mg (25,3 % d. Theorie)

15 C₁₃H₂₆N₂ (M= 210,366)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 211

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 211

R_F-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH₃ 8:2:0.2).

20 2.42.b 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (116 mg, 0.50 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethylamin (105 mg, 0.50 mmol).

25 Ausbeute: 53.0 mg (24,9 % d. Theorie)

C₂₆H₃₃ClN₂O (M= 425,019)

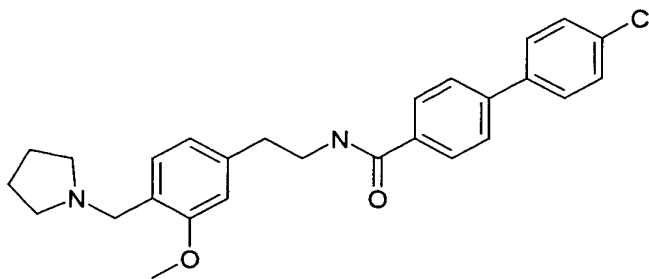
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425/427

R_F-Wert: 0.16 (Kieselgel, Essigester/Methanol/NH₃ 9:1:0.1).

30

Beispiel 2.43: 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.43.a 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäure

5 Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäuremethylester.

Ausbeute: 6,5 g (69,8 % d. Theorie)

$C_{10}H_9NO_3$ (M= 191,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 192

10 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 192

R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 10:1).

2.43.b (4-Hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.e aus 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäure.

15 Ausbeute: 4,81 g (81 % d. Theorie)

$C_{10}H_{11}NO_2$ (M= 177,20)

ber.: Molpeak (M)⁺: 177

gef.: Molpeak (M)⁺: 177.

20 2.43.c (4-Brommethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.f aus (4-Hydroxymethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 4,2 g (64,6 % d. Theorie)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M= 240,10)

ber.: Molpeak (M)⁺: 239/241

25 gef.: Molpeak (M)⁺: 239/241

R_F-Wert: 0.84 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50:1).

2.43.d (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.1.g aus (4-Brommethyl-3-methoxy-phenyl)-acetonitril und Piperidin.

Ausbeute: 0,95 g (24,2 % d. Theorie)

5 $C_{14}H_{18}N_2O$ (M= 230,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231.

2.43.e (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

10 Hergestellt analog Beispiel 1.1.h aus (3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung sofort weiter umgesetzt.

2.43.f 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(3-Methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 0,5 g (86,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 162-163°C

$C_{27}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 448,99)

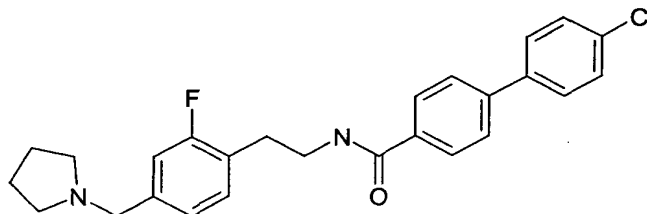
20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451

R_F-Wert: 0.85 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 5:1:0,1).

Beispiel 2.44:

25 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



2.44.a (E)-3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-acrylsäure

30 Zu einer Lösung von 20.0 g (100 mmol) 4-Brom-3-fluor-benzonitril in 200 mL DMF werden 2.75 g (10 mmol) Palladiumacetat und 7.0g (25 mmol) Tri-*o*-tolylphosphan

gegeben. Dann werden 50 mL Triethylamin und 30 mL (30 mmol) Acrylsäure-ethylester hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 100°C gerührt, nach Abkühlen mit 400 mL Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 250 mL Methanol unter Erhitzen aufgenommen. Unlösliche Bestandteile werden durch Absaugen über Kieselgur entfernt und das Filtrat auf die Hälfte am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach nochmaliger Filtration wird mit 150 mL THF, 100 mL MeOH und 43 mL 2N NaOH versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Ether wird die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden in 300 ml warmen Essigester gelöst, die Wasserphase wird abgetrennt. Der Essigester wird abdestilliert und die erhaltenen Kristalle mit Ether aufgeschlämmt und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (60,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 214-218°C.

2.44.b 3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-propionsäure

Eine Lösung von 11.5 g (60 mmol) (*E*)-3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-acrylsäure in 200 mL Wasser wird mit 4.0 g 5% Pd/C und 24.4 g Kaliumcarbonat versetzt. Die Mischung wird 6 h bei Raumtemperatur und Normaldruck Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird die Mutterlauge mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden in 250 ml warmen Essigester gelöst, getrocknet und der Essigester abdestilliert. Die erhaltenen Kristalle werden mit Ether/Hexan verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 900 mg (98,0 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 102-106°C.

2.44.c [2-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 500 mg (2.6 mmol) 3-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-propionsäure in 5 mL *tert*-Butanol werden 1.25 mL Triethylamin und 0.61 mL (2.8 mmol) Diphenylphosphorylazid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht am Rückfluß gekocht und dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 138 mg (20,2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{17}FN_2O_2$ (M= 264,302)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 265

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 265

5

2.44.d [2-(4-Aminomethyl-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 138 mg (0.52 mmol) [2-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester in 15 mL ethanolischer Ammoniak-Lösung wird mit 75 mg Raney-Nickel versetzt und die Mischung wird über Nacht bei 50°C und 3 bar Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

10

Ausbeute: 137 mg (97,8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{21}FN_2O_2$ (M= 268,334)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269

15 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269.

2.44.e [2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung aus 300 mg (1.12 mmol) [2-(4-Aminomethyl-2-fluor-phenyl)-ethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester in 15 mL Acetonitril wird nacheinander 42 mg (0.25 mmol) Kaliumiodid, 180 mg (1.30 mmol) Kaliumcarbonat und 0.13 mL (1.11 mmol) 1,4-Dibrombutan gegeben. Die Reaktion wird 6h bei 78°C gerührt. Weitere 0.08 mL (0.66 mmol) 1,4-Dibrombutan werden zugegeben und die Reaktion über Nacht bei 78°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

20

25 Ausbeute: 320 mg (88,8 % d. Theorie)

$C_{18}H_{27}FN_2O_2$ (M= 322,426)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 323

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 323.

30 2.44.f 2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Zu einer Lösung aus 232 mg (0.72 mmol) [2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 5 mL Dichlormethan wird 1.5 mL

Trifluoressigsäure hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur

gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 160 mg (100 % d. Theorie)

$C_{13}H_{19}FN_2$ (M= 222,308)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223.

2.44.g 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(2-Fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (160 mg, 0.72 mmol) und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure (168 mg, 0.72 mmol).

Ausbeute: 49 mg (15,6 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M= 436,961)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

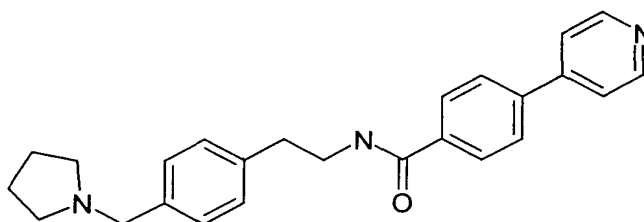
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439

Retentionszeit HPLC: 6.6 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

20 **Beispiel 2.45:**

4-Pyridin-4-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.45a. 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure-methylester

25 3.0 g (15 mmol) 4-Brom-pyridin wird in 50 mL Dioxan und 15 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 2.7 g (15 mmol) 4-Methoxycarbonylphenylboronsäure und 1.73 g (2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben und die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und

die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel
(Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 845 mg (26.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{11}NO_2$ (M= 213,238)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214

Retentionszeit HPLC: 4.1 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

10 2.45b. 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 150 mg (0.70 mmol) 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure-methylester in 10 mL Ethanol werden 0.37 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann wird mit 1N HCl der pH-Wert auf 6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

15 Ausbeute: 84 mg (60.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO_2$ (M= 199,211)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 200

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 200

Retentionszeit HPLC: 2.5 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

20 Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

2.45c. 4-Pyridin-4-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (86 mg, 0.42 mmol) und 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure (84 mg, 0.42 mmol).

25 Ausbeute: 65 mg (40,0 % d. Theorie)

$C_{25}H_{27}N_3O$ (M= 385,513)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 386

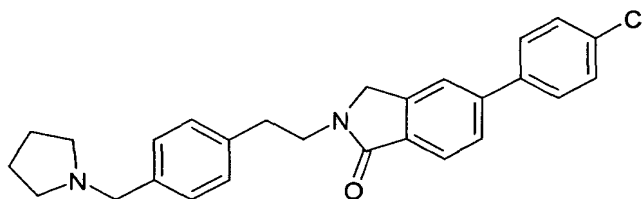
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 386

30 Retentionszeit HPLC: 4.7 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 91:9:0.1).

Beispiel 2.46:

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on



5 2.46.a 4-Brom-2-methyl- benzoessäure-ethylester

Eine Lösung aus 5.0 g (23.3 mmol) 4-Brom-2-methyl- benzoessäure in 50 mL ethanolischer Salzsäure wird 8 h bei 45°C gerührt. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

R_F-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 95:5).

2.46.b 4'-Chlor-3-methyl-biphenyl-4-carbonsäure-ethylester

15 1.66 g (6.83 mmol) 4-Brom-2-methyl- benzoessäure-ethylester wird in 70 mL Dioxan und 7 mL 2M-Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Nacheinander werden 1.07 g (6.83 mmol) 4-Chlor-phenyl-boronsäure und 0.40 g (0.34 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium zugegeben, die Reaktion 6 h am Rückfluß gekocht und weitere 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Die heiße Reaktionslösung wird über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 8:2).

25 Ausbeute: 1.3 g (69,3 % d. Theorie)

C₁₆H₁₅ClO₂ (M= 274,750)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277

R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

2.46.c 3-Brommethyl-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 1.3 g (4.73 mmol) 4'-Chlor-3-methyl-biphenyl-4-carbonsäure-ethylester und 0.84 g (4.73 mmol) N-Bromsuccinimid in 10 mL Tetrachlorkohlenstoff werden 78 mg (0.47 mmol) 2,2'-Azobis(isobutyronitril) gegeben. Die

- 5 Reaktionsmischung wird über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 8:2).

Ausbeute: 1.6 g (62,1 % d. Theorie)

$C_{16}H_{14}BrClO_2$ (M= 353,646)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355/357

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355/357

R_F-Wert: 0.57 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2).

2.46.d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-
15 isoindol-1-on

Zu einer Suspension von 800 mg (1.47 mmol) 3-Brommethyl-4'-chlor-biphenyl-4-carbonsäure-ethylester und 508 mg (3,68 mmol) Kaliumcarbonat in 7.5 mL Acetonitril wird bei Raumtemperatur 375 mg (1.47 mmol) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 5 h am Rückfluß gekocht.

- 20 Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in DMF gelöst und durch HPLC Chromatographie gereinigt (Stable Bond C18; 3.5 µm;

- 25 Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

Ausbeute: 82 mg (12,9 % d. Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 430,982)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

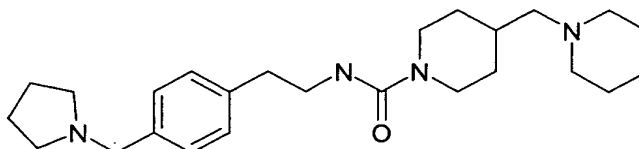
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

- 30 Retentionszeit HPLC: 6.13 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

Beispiel 2.47:

4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid



5

2.47.a 4-Piperidin-1-ylmethyl-pyridin

Zu einer Lösung von 100 g (0.61 mol) 4-Chlormethyl-pyridin in 600 mL trockenem Methanol werden 242 mL Piperidin (2,44 mol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 40%-iger Natronlauge alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Ausbeute: 106 g (98 % d. Theorie)

15

2.47.b 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin

Eine Lösung von 106 g (0.6 mol) 4-Piperidin-1-ylmethyl-pyridin in 1.0 L Eisessig wird mit 7 g Platindioxid versetzt und bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff im Autoklaven geschüttelt. Nach Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Ausbeute: 48 g (43.9 % d. Theorie)

20

2.47.c 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 4-Piperidin-1-ylmethyl-piperidin (182 mg, 1.00 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 160.0 mg (38.8 % d. Theorie)

$C_{25}H_{40}N_4O$ (M= 412,624)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413

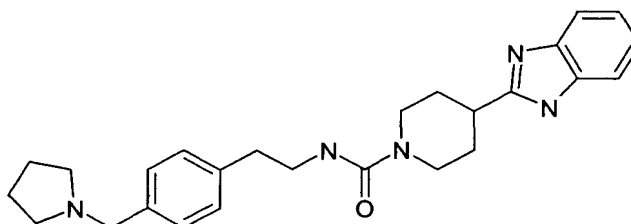
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413

30

Retentionszeit HPLC: 1.75 min (Stable Bond C18; 3.5 μm ;
Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min).

Beispiel 2.48:

5



2.48.a 4-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 2-Piperidin-4-yl-1*H*-benzoimidazol (164 mg, 1.00 mmol) und 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (204 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 80.0 mg (18,5 % d. Theorie)

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ (M= 431,586)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432

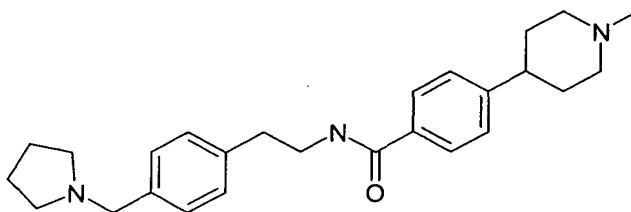
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432

Retentionszeit HPLC: 2.80 min (Stable Bond C18; 3.5 μm ;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min).

20 Beispiel 2.49:

4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid



2.49.a 4-Piperidin-4-yl-benzoesäure-methylester

Zu einer Lösung von 695 mg (3.26 mmol) 4-Pyridin-4-yl-benzoesäure-methylester (siehe Beispiel 2.45.a) in 10 mL Ethanol gibt man 4.0 mL 1M Salzsäure und 200 mg Platinoxid. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff 2 h gerührt. Nach erneuter Zugabe von 300 mg Platinoxid und 6.0 mL 1M Salzsäure wurde weitere 16 h bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 589 mg (82,4 % d. Theorie)

10 $C_{13}H_{17}NO_2$ (M= 219,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Retentionszeit HPLC: 3.5 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

15

2.49.b 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure-methylester

Zu einer Lösung von 429 mg (1.96 mmol) 4-Piperidin-4-yl-benzoesäure-methylester in 10 mL DMF wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C 48 mg (2.00 mmol) Natriumhydrid portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 0.13 mL (2.10 mmol) Methyljodid wird zugetropft und die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert, die vereinigten

20

organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie

25

(Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 8:2).

Ausbeute: 70 mg (15,3 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}NO_2$ (M= 233,313)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

30

Retentionszeit HPLC: 2.7 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

2.49.c 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 70 mg (0.30 mmol) 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure-methylester in 10 mL Ethanol werden 0.37 mL (0.74 mmol) 2N NaOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und dann mit 1N HCl pH-Wert auf 6-7 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird nach Filtration im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (76,0 % d. Theorie)

C₁₃H₁₇NO₂ (M= 219,286)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Retentionszeit HPLC: 1.5 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

2.49.d 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin (47 mg, 0.23 mmol) und 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoesäure (50 mg, 0.23 mmol).

Ausbeute: 22 mg (23,8 % d. Theorie)

C₂₆H₃₅N₃O (M= 405,588)

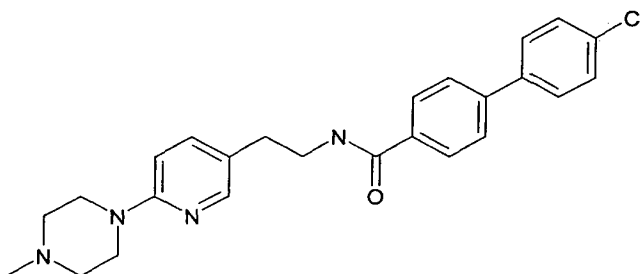
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 406

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 406

Retentionszeit HPLC: 2.4 min (Stable Bond C18; 3.5 µm;

Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min).

Beispiel 2.50:



1.21.a 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus 2-[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethylamin und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

5 Ausbeute: 0,94 g (96 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 211-213°C

C₂₅H₂₇ClN₄O (M= 434,97)

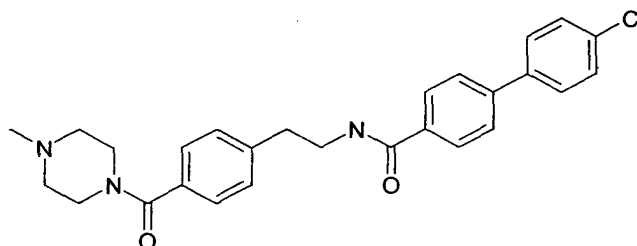
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437.

10



Beispiel 2.51: 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amid



15 2.51.a [4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitril

Eine Lösung von 2 g (12,41 mmol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure, 1,25 g (12,5 mmol) N-Methylpiperazin, 4,01 g (12,5 mmol) TBTU und 3,48 ml (25 mmol) Triethylamin in 40 ml DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die



20 Reaktionsmischung etwas eingengt und mit Wasser versetzt. Diese Mischung wird mit Essigsäureethylester extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die wäßrige Phase wird ebenfalls eingengt und mit dem Rückstand der organischen Phase vereinigt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak 30:1:0,1).

Ausbeute: 2,6 g (86 % d. Theorie)

25 C₁₄H₁₇N₃O (M= 243,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 244

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 244

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1).

2.51.b [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon

Hergestellt analog Beispiel 1.1.i aus [4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-acetonitril.

5 Ausbeute: 2,9 g (90 % d. Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3O \times HCl$ (M= 283,80)

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 10:1:0,1).

2.51.c 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-ethyl}-amid

10

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon und 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure.

Ausbeute: 0,18 g (48,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218°C

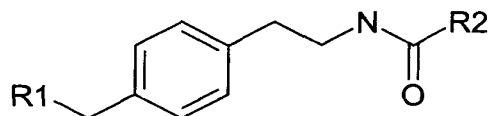
15 $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 461,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464


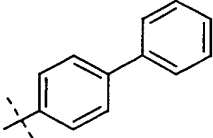

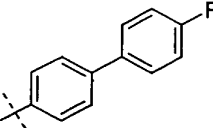

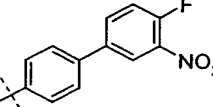

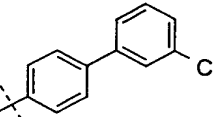

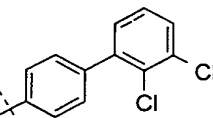

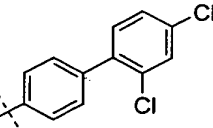

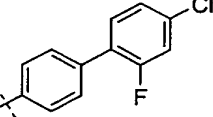

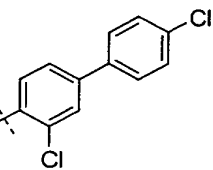

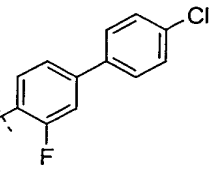
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464


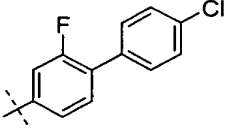

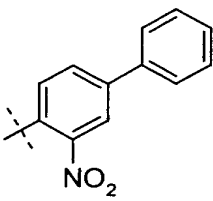

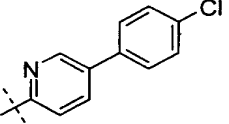

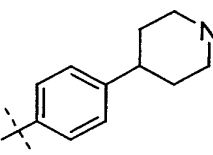

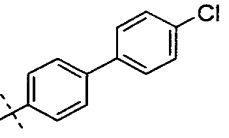
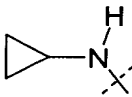
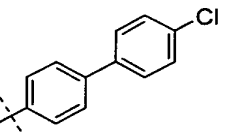
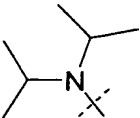
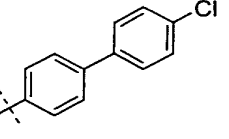
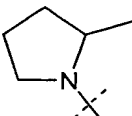
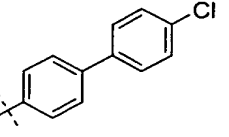
R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1).

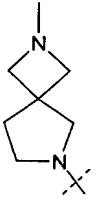
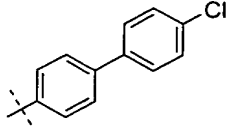

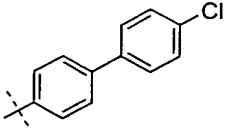
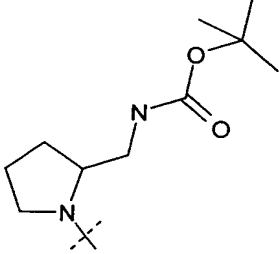
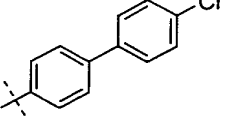
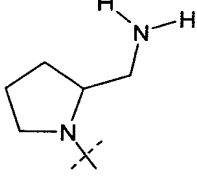
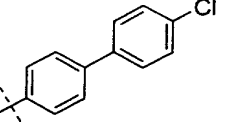
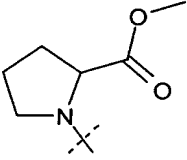
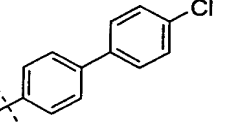
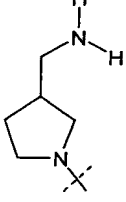
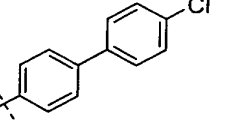
20 Analog des Beispiels 2.1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

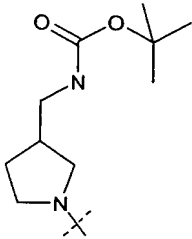
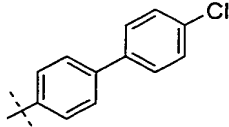
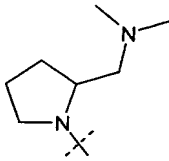
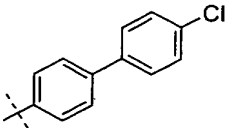
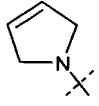
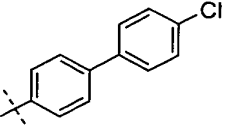

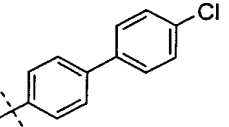
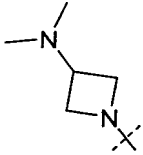
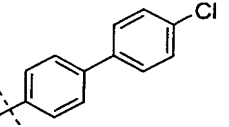
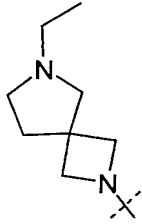
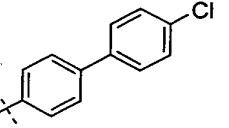
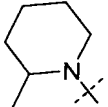
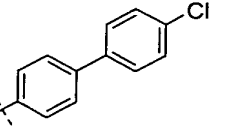
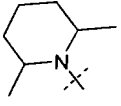
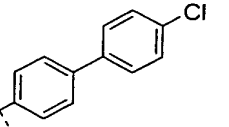


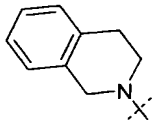
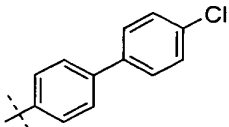
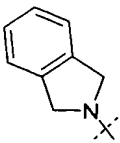
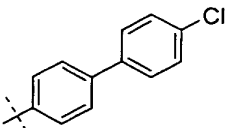
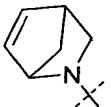
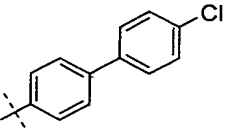
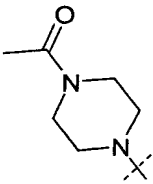
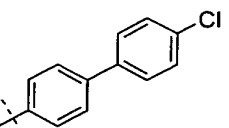
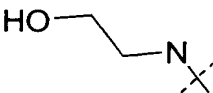
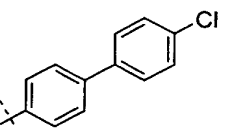
Beispiel	R1	R2
2.52		
2.53		

2.54		
2.55		
2.56		
2.57		
2.58		
2.59		
2.60		
2.61		
2.62		

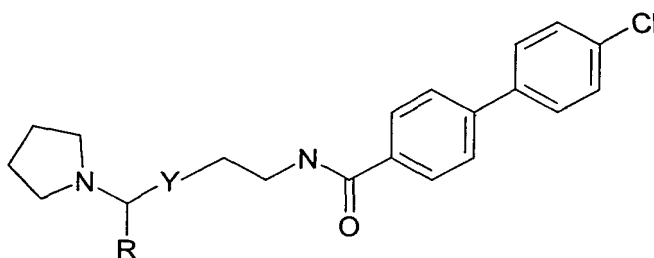
2.63		
2.64		
2.65		
2.66		
2.67		
2.68		
2.69		
2.70		

2.71		
2.72		
2.73		
2.74		
2.75		
2.76		

2.77		
2.78		
2.79		
2.80		
2.81		
2.82		
2.83		
2.84		

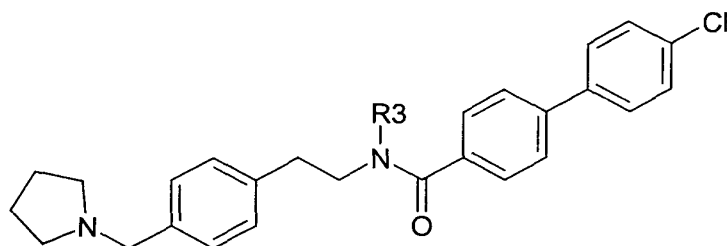
2.85		
2.86		
2.87		
2.88		
2.89		

Analog des Beispiels 2.1 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	Y	R
2.90		H
2.91		H
2.92		H
2.93		H
2.94		H
2.95		Me

Analog des Beispiels 2.5 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R3
2.96	
2.97	
2.98	
2.99	
2.100	
2.101	
2.102	
2.103	
2.104	
2.105	

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiterfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

5 Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC₅₀ Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

10

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

15	Methode:	Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR ³⁸⁴)
	Spezies:	Human
	Testzellen:	Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
	Resultate:	1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M) 2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

20

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10%

FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität
5 ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07%
10 Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionswellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm)
15 gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

- 20 1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
- 25 2. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.
30

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log C(\text{Testsubstanz})$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.

Folgende IC50 Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	IC50-Wert
1.14	2,1 nM
2.4	3,5 nM
2.12	30,5 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel 3

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapselformen abgefüllt.

5 Beispiel 4

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

20

Beispiel 5

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

30

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel 6

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

5	Wirkstoff	1.0 mg
	Lecithin	0.1 %
	Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

- 10 Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.



Beispiel 7

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

15

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Natriumchlorid	0.9 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
20	Dinatriumedetat	0.05 mg
	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:



- 25 Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel 8

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

30 Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

- 5 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel 9

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

10

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg
	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
15	Natriumchlorid	180 mg
	Human-Serum-Albumin	50 mg
	Polysorbat 80	20 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

20 Herstellung:

- Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

25

Beispiel 10

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

5

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

10

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

15

Beispiel 11

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
20 Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

25

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel 12

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5	Wirksubstanz	20 mg
	Maisstärke	80 mg
	Kieselsäure. hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

10 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

15 Beispiel 13

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	50 mg
20	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

25

Beispiel 14

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

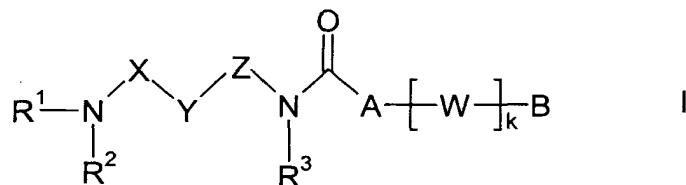
5	Wirksubstanz	10 mg
	Mannitol	50 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

10 Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-\text{CH}_2-$ Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-\text{CH}_2-$ Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-6} -Alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl

10

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

15

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

20

wobei die Alkylen-Brücke mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

25

Z eine C_{1-4} -Alkylen-Brücke, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, wobei in der Gruppe Z eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-O-$ oder $-NR^5-$ ersetzt sein kann,

30

wobei ein oder zwei C-Atome der Alkylen-Brücke unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-Rest, Amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -

Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

5 wobei R³ mit Z unter Einschluss des mit R³ verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

A, Y unabhängig voneinander eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

10

wobei R¹ mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

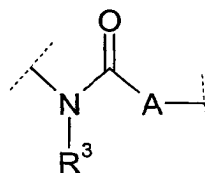
15

wobei R³ mit Y unter Einschluss der Gruppe Z und des mit R³ und Z verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten, gesättigten oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, oder

20

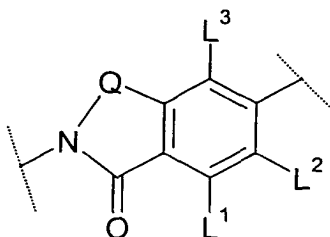
wobei A und R³ derart miteinander verbunden sein können, dass

die Gruppe



der Formel I

eine Gruppe der Teilformel II

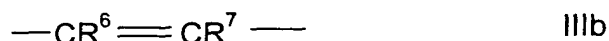


II

25

bedeutet und

Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



L^1, L^2, L^3 unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

wobei für den Fall $k=0$ die Gruppe B mit der Gruppe A über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems oder

über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können,

W eine Einfachbindung, -O-, eine C_{1-4} -Alkylen-, C_{2-4} -Alkenylen-, C_{2-4} -Alkinylen-, C_{1-4} -Alkylenoxy-, Oxy- C_{1-4} -Alkylen-, C_{1-3} -Alkylen-oxy- C_{1-3} -Alkylen-, Imino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino-, Imino- C_{1-4} -Alkylen-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-imino- C_{1-4} -Alkylen-, C_{1-4} -Alkylen-imino- oder C_{1-4} -Alkylen-N-

(C₁₋₃-Alkyl)-imino-Gruppe,

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/ oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest und/oder mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und/oder

wobei W in den Bedeutungen Alkylen, Oxyalkylen und Alkylenoxyalkylen mit B auch über eine Doppelbindung verbunden sein kann,

k 0 oder 1,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 5- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und/oder

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine -CH₂-Gruppe durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe

ersetzt sein kann, und/oder

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₃-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen,

R⁶, R⁷,
R⁸, R⁹ unabhängig voneinander H, eine C₁₋₆-Alkyl-, ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und R⁶, R⁷, R⁸ unabhängig voneinander auch Halogen,

R¹¹ R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl oder Cy-C₁₋₃-alkyl,

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl,

- 5
- R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-Amino- C_{1-6} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-Amino- C_{1-6} -alkyl,
- 10
- R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Dioxolan-2-yl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl,
- 15
- R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- 20
- R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- 25
- R^{21} C_{1-3} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl,
- 30
- R^{22} Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-3} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-3} -Alkylcarbonyl, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-3} -Alkylsulfonyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-3} -alkylamino, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonyl-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethyl-amino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-

wobei in den Gruppen und Resten A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^9 und R^{11} bis R^{22} jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert

sein können und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

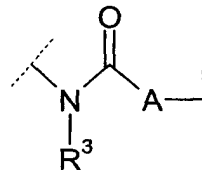
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A eine der für Cy in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

3. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

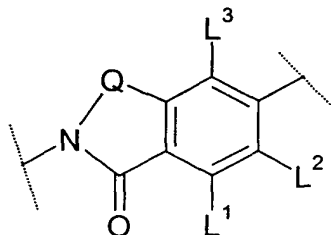
A und R^3 derart miteinander verbunden sind, dass

die Gruppe



der Formel I

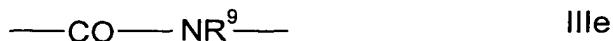
eine Gruppe der Teilformel II



II

bedeutet und

Q eine Gruppe, ausgewählt aus den Teilformeln IIIa bis IIIg



und

5

$L^1, L^2, L^3, R^6, R^7, R^8$ und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 10 4. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1, R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{2-4} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

20

wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

5. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridine, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepinyl, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepine, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

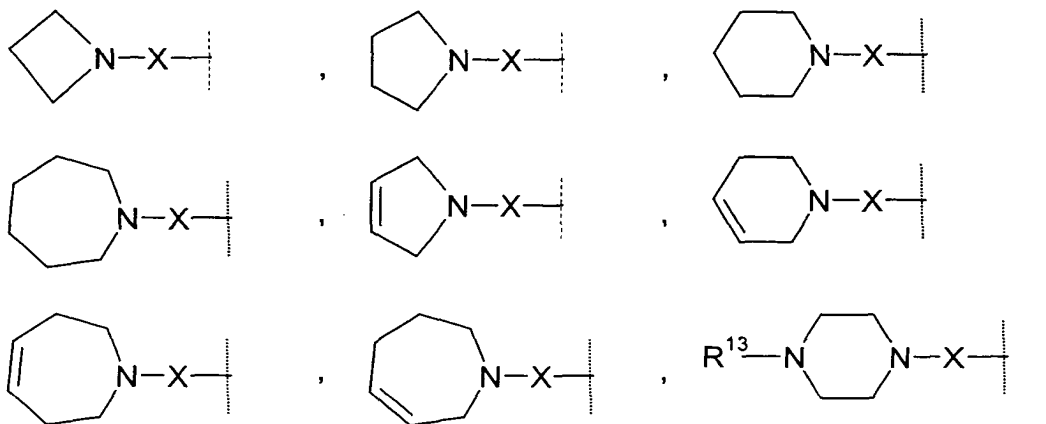
wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

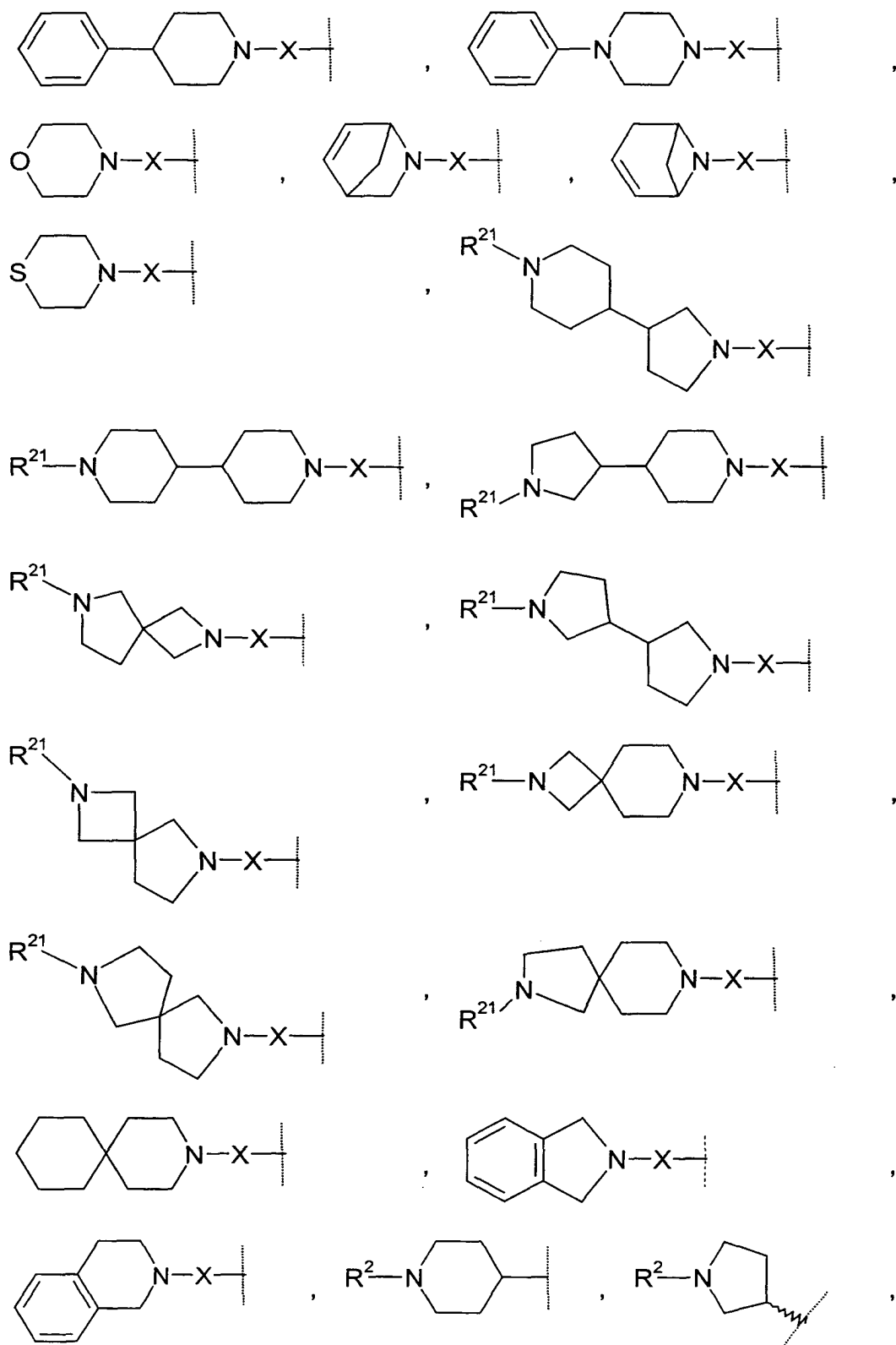
wobei R^{14} und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

6. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 5, dadurch



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt





worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R¹R²N- gebildeten Heterocyclus durch R¹⁴ ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe

R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

5 worin R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

10 7. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung oder eine unverzweigte Brücke ausgewählt aus C_{1-6} -Alkylen, C_{2-6} -Alkenylen, C_{2-6} -Alkinylen, C_{1-6} -Alkylenoxy, Carbonyl, Carbonyl- C_{1-6} -Alkylen oder C_{1-6} -Alkylen-amino-, worin die Aminogruppe mit R^4 substituiert sein kann, bedeutet, wobei ein oder zwei C-Atome wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sein können und/oder die Alkylen-Brücke mit R^1 wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein kann.

20 8. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung, Carbonyl oder eine Alkylen-Brücke ausgewählt aus Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen und 1,4-Butylen bedeutet,

25 worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

30 wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

9. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Z Methylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen,

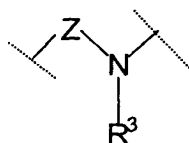
1,4-Butylen, Methylenoxy, 1,2-Ethylenoxy, 1,3-Propylenoxy oder 1,4-Butylenoxy bedeutet,

worin ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem Hydroxy-,
 ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-3} -Alkoxy-Rest
 und/oder jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-
 Resten substituiert sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder
 jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br
 substituiert sein können und

wobei R^3 mit Z unter Einschluss des mit R^3 verbundenen N-Atoms unter
 Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann.

10. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
 dass Z ausgewählt ist aus der Gruppe der Brücken $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ und $-CH_2-O-$
 oder dass Z derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen,

1,3-Piperidinylen, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1,3-ylen und 3-Hydroxy-1,3-
 piperidinylen besitzt.

11. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen
 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-
 Propyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-n-propyl oder 2-Hydroxy-1-methyl-ethyl, ,
 wobei in den genannten Gruppen ein, zwei oder drei H-Atome durch F ersetzt
 sein können, oder H, Amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl oder Di-(C_{1-3} -
 alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl.

12. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,3-Cyclopentenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3- und 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Cycloheptylen, 1,4-Cycloheptenylen, 1,3-Pyrrolidinylen, 1,3-Pyrrolinylen, 1,3-Pyrrolylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Tetrahydropyridinylen, 1,4-Dihydropyridinylen, 2,5- und 2,5-Pyridinylen oder 1,4-Piperazinylen,

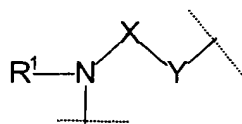
wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

wobei R^1 mit Y und/oder R^3 mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein kann, und

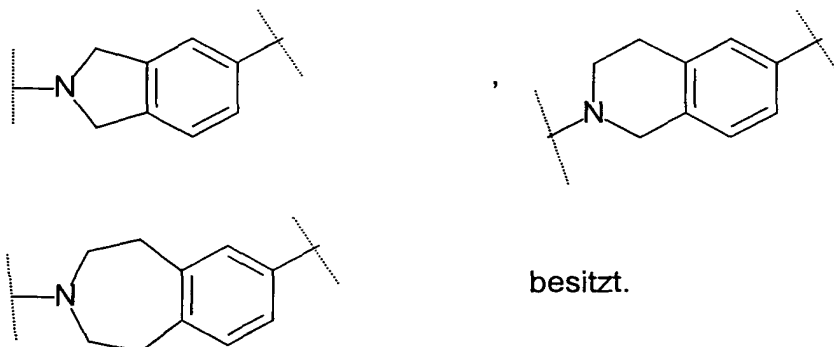
R^1 , R^3 , R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 mit Y derart verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus den folgenden

Teilformeln



14. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,2-Cyclopropylen, 1,3-Cyclobutyl, 1,3-Cyclopentyl, 1,3-Cyclopentenyl, 1,3- und 1,4-Cyclohexyl, 1,3- und 1,4-Phenyl, 1,3- und 1,4-Cyclohexenyl, 1,4-Cycloheptyl, 1,4-Cycloheptenyl, 1,3-Pyrrolidinyl, 1,3-Pyrrolinyl, 1,3-Pyrrolyl, 1,4-Piperidinyl, 1,4-Tetrahydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, 2,4- und 2,5-Pyridinyl, 1,4-Piperazinyl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2,7-diyl und 8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3,8-diyl,

wobei die zuvor angeführten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und

R^{20} , R^{21} und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl,

Cyclohexanonyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Aziridinyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Dihydropyridinyl, Pyridinyl, Azepanyl, Piperazinyl, 1H-Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolinyl, Benzoimidazolyl und Isochinolinyl,

wobei die Bindung zur Gruppe W oder gegebenenfalls unmittelbar zur Gruppe A über ein C-Atom des carbocyclischen Teils oder des gegebenenfalls ankondensierten Phenyl- oder Pyridin-Rings oder über ein N- oder C-Atom des heterocyclischen Teils erfolgt,

oder B zusammen mit der über eine Doppelbindung verbundenen Gruppe W ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclopentyliden-methyl, Cyclohexyliden-methyl und Cyclohexanon-4-yliden-methyl, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, und

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

16. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass $k=0$ und die Gruppe A mit der Gruppe B über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist,

wobei die Gruppe A eine gesättigte 5- bis 7-gliedrige und die Gruppe B eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige carbo- oder heterocyclische Gruppe bedeuten, und

wobei die heterocyclischen Gruppen jeweils ein N-, O- oder S-Atom aufweisen, und wobei an eine 5- bis 7-gliedrige Gruppe B über zwei benachbarte C-Atome

einen Phenyl- oder Pyridin-Ring ankondensiert sein kann, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, wobei R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

17. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass $k=0$ und die Gruppe B mit der Gruppe A über zwei gemeinsame, benachbarte Atome unter Ausbildung eines kondensierten, bicyclischen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen, 8- bis 12-gliedrigen carbo- oder heterocyclischen Ringsystems verbunden ist,

wobei das heterocyclische Ringsystem ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S aufweist, und

wobei das bicyclische Ringsystem ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines ankondensierten Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein kann, wobei R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

18. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$ ist.

19. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

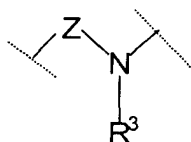
Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen 1,4-Phenylene, 1,4-Cyclohexylene, 1,4-Cyclohexenylen, 1,4-Piperidinylen, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-1,4-ylene, 2,5-Pyridinylen und 1,4-Piperazinylen, wobei A auch mit R^3 gemäß Anspruch 3 verbunden sein kann, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

B Phenyl oder Cyclohexyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} und/oder der Phenylring zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, wobei R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, und

W eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH=$ ist, und

Z $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ oder $-CH_2-O-$ bedeutet oder

derart mit R^3 verbunden ist, dass die Gruppe der Teilformel

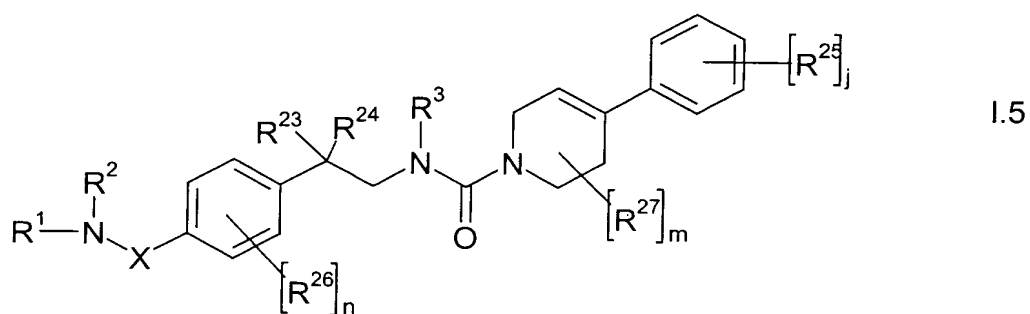
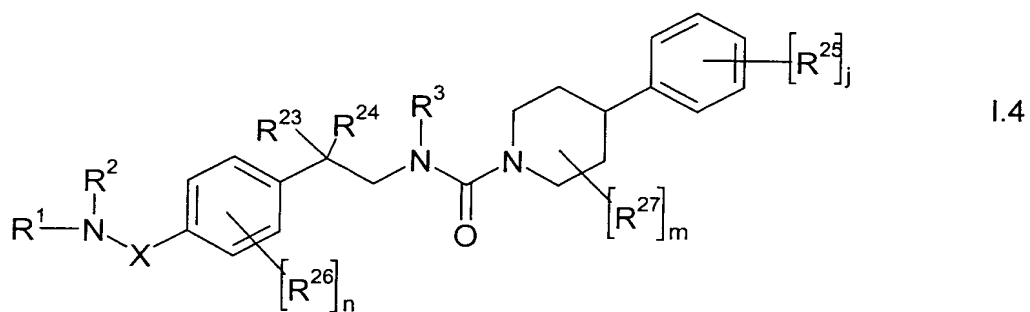
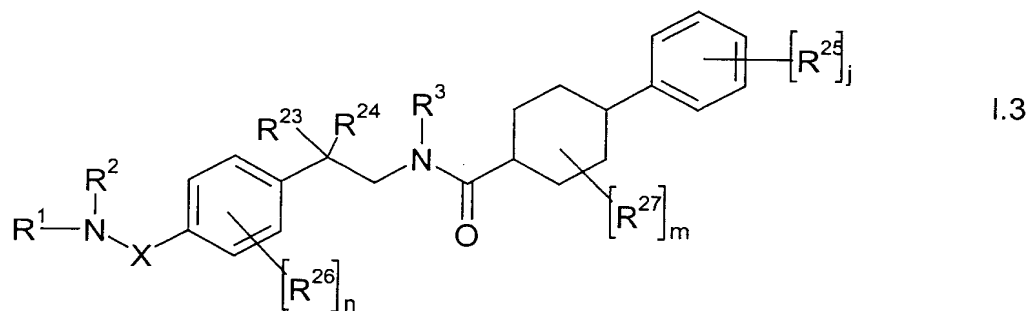
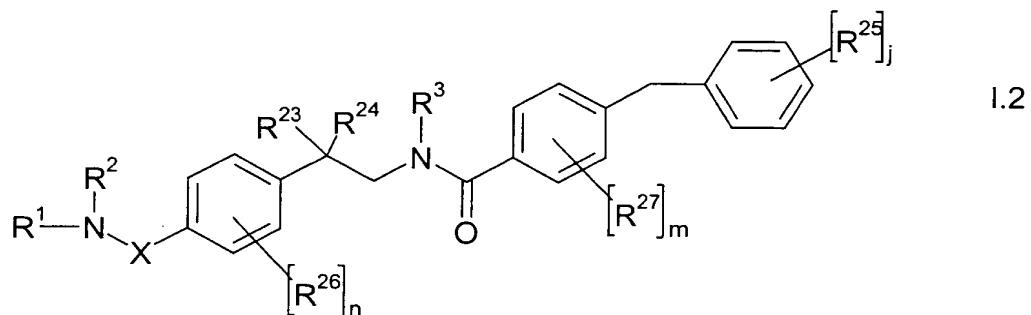
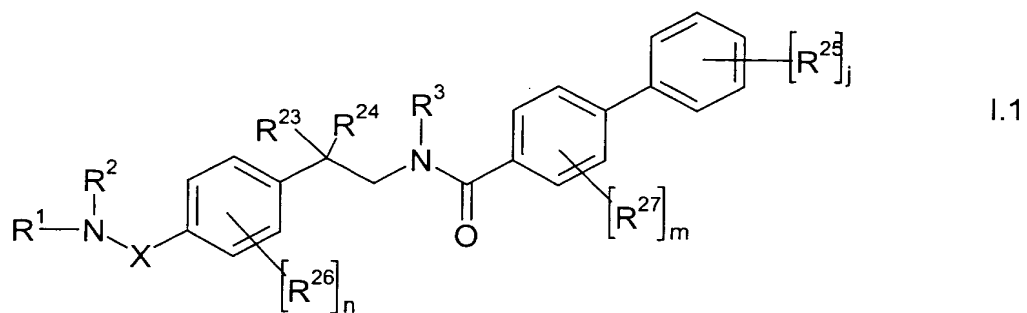


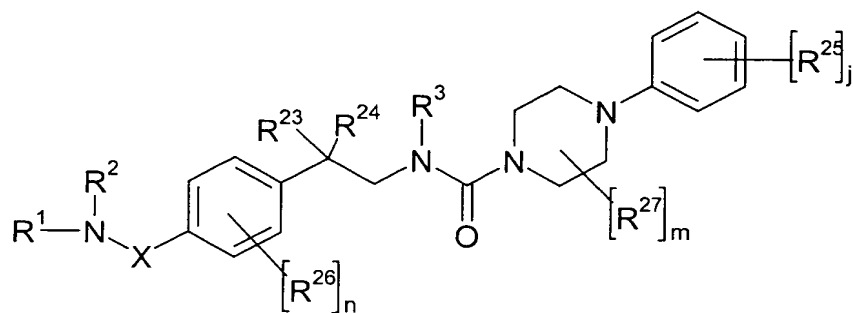
der Formel I gemäß Anspruch 1 eine Bedeutung

ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt und

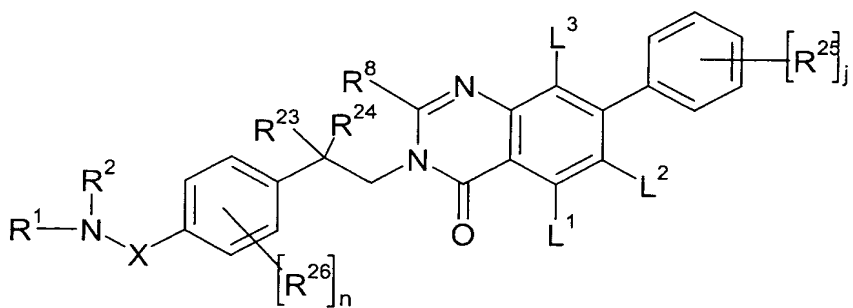
R^3 , R^{20} und R^{21} die in den Ansprüchen 1 und/oder 11 genannten Bedeutungen besitzen.

20. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe der Formeln I.1 bis I.13

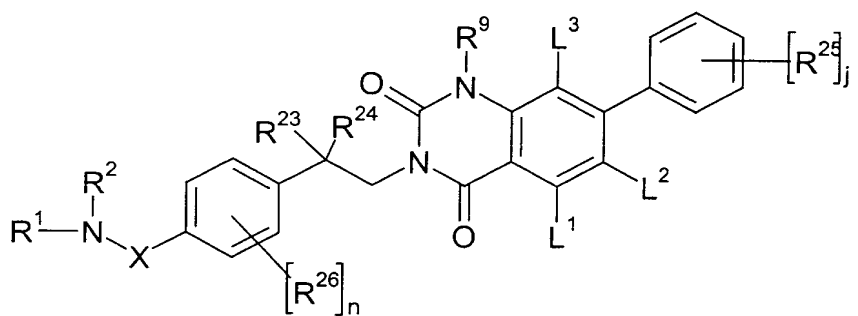




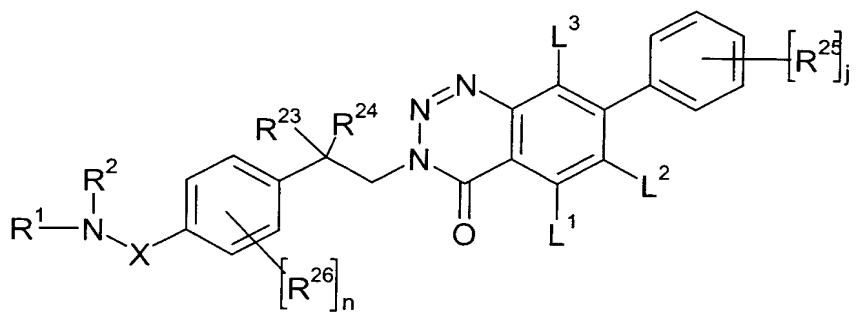
1.6



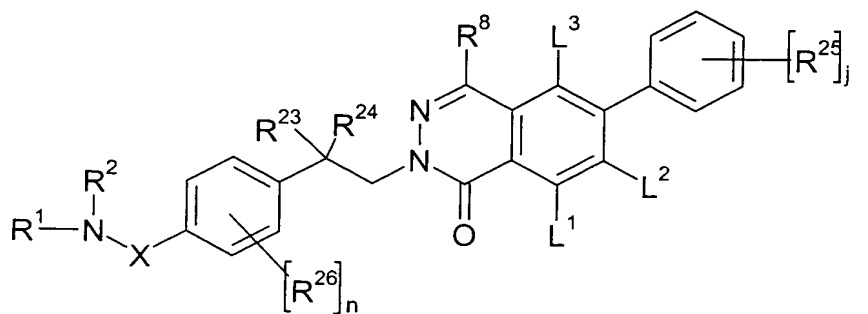
1.7



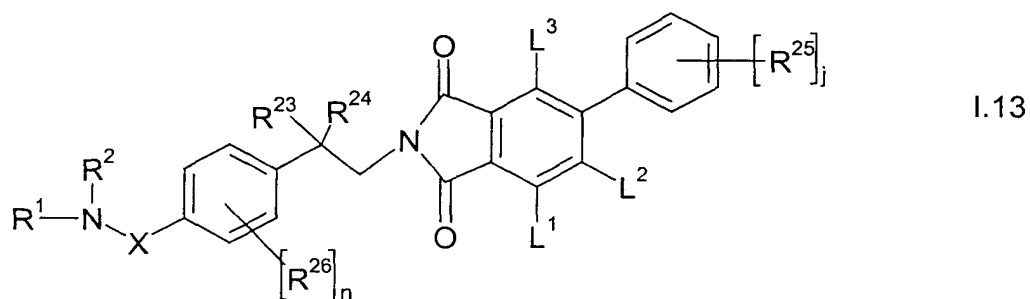
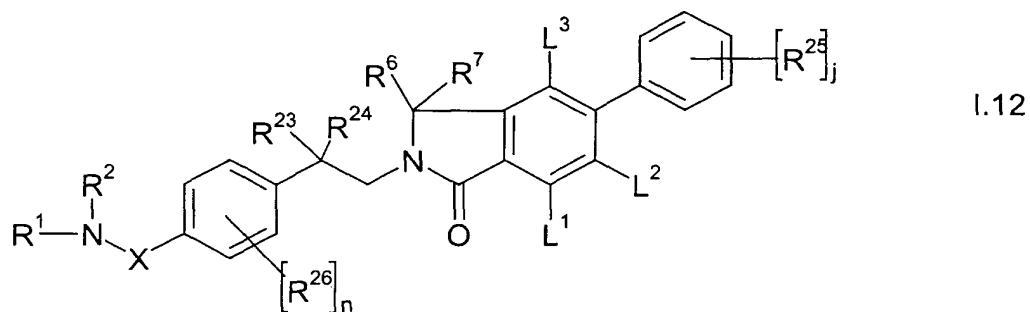
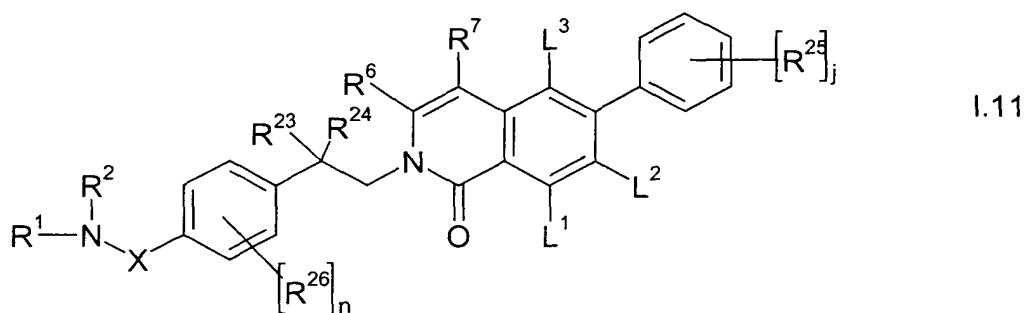
1.8



1.9



1.10

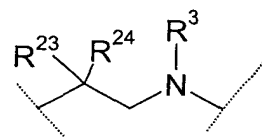


worin

R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander H, F, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl bedeuten,

wobei in den Formeln I.1 bis I.6 R^{24} derart mit R^3 verbunden sein

kann, dass die Gruppe der Teilformel



eine Bedeutung ausgewählt aus 1,3-Pyrrolidinylen und 1,3-Piperidinylen besitzt, und

R^{25} ,

R^{26}, R^{27} unabhängig voneinander eine der für R^{20} gemäß Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen oder im Falle einer Phenylgruppe auch einfach Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25}, R^{26}, R^{27} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und

5

j 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m, n unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 und

10

$L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{20}$ und X die in den Ansprüchen 1, 4 bis 8 und/oder 11 angegebenen Bedeutungen besitzen.

21. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass

15

R^1, R^2 unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 4 und/oder 5 und

20

R^3 eine Bedeutung gemäß Anspruch 11 und

X eine Bedeutung gemäß Anspruch 7 oder 8 besitzen,



wobei die Gruppe R^1R^2N-X - auch eine Bedeutung gemäß Anspruch 6 besitzen kann.

25

22. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass X $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ oder $-C(CH_3)_2-$ ist.

30

23. Carbonsäureamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{25} ,
 R^{26} , R^{27} unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl,
Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy,
Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-
Propoxy, im Falle einer substituierten Phenylgruppe auch einfach
Nitro, wobei mehrfach vorkommende Reste R^{25} , R^{26} , R^{27} gleiche
oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und

j 0, 1 oder 2 ist, und

m, n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind.

24. Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen
Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 unabhängig
voneinander H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, iso-Propyl oder n-Propyl, im Falle
 R^6 , R^7 auch F bedeuten.

25. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
der Formeln

- (1) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on
- (2) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-p-tolyl-3H-chinazolin-4-on
- (3) 3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3H-chinazolin-4-on
- (4) 7-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on
- (5) 7-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on
- (6) 7-(4-Fluor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on

- (7) 7-(4-Ethyl-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (8) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3*H*-chinazolin-4-on
- (9) 2-Methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-7-*p*-tolyl-3*H*-chinazolin-4-on
- (10) 7-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (11) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-1*H*-chinazolin-2,4-dion
- (12) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[4-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (13) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (14) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (15) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (16) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on
- (17) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-isoindole-1,3-dion
- (18) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure [2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (19) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (20) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (21) 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-

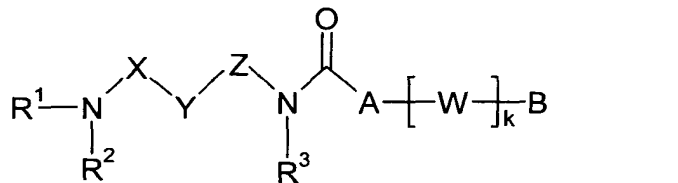
diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (22) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-amid
- (23) 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (24) 4-Methylphenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (25) 4-(4-Chlor-phenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (26) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (27) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (28) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-amid
- (29) 4-Cyclohexyl-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (30) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (31) 7-(4-Chlor-phenyl)-3-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-3*H*-chinazolin-4-on
- (32) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-{2-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethyl}-amid
- (33) 7-(3-Methoxy-phenyl)-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-3*H*-chinazolin-4-on
- (34) 4-(4-Oxo-cyclohexyl)-*N*-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (35) 4-Cyclohexyl-1-cyclohexylcarbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid

- (36) 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (37) 4-Cyclohexyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (38) 4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (39) 4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (40) 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (41) 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (42) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- (43) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-methyl-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propyl]-amid
- (44) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclohexyl)-ethyl]-amid
- (45) 4-Benzyl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (46) 4-(4-Oxo-cyclohexylidenmethyl)-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid
- (47) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäure-[2-(2-fluor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- (48) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-2,3-dihydro-isindol-1-on
- (49) 4-Piperidin-1-yl-N-[2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethyl]-benzamid

26. Carbonsäureamid-Verbindungen nach Anspruch 25 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (25), (26), (27), (28), (29), (30) und (47).

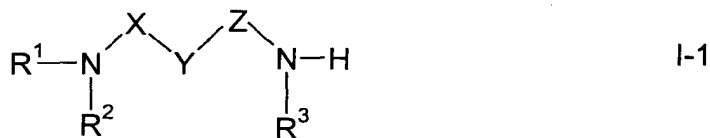
27. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



worin A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k eine der in den Ansprüchen 1 bis 26 angegebenen Bedeutungen aufweisen, bei dem im

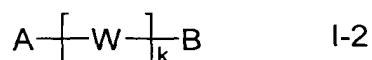
- 15 Fall A eines nicht mit der Gruppe A verbundenen Rests R³:

a) für den Fall, dass A eine über ein Stickstoffatom mit der Carbonsäureamid-Gruppe verbundene Stickstoff-heterocyclische Gruppe, die neben dem Stickstoffatom auch ein oder weitere Heteroatome ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, bedeutet, mindestens eine Amin-Verbindung der Formel I-1



worin R¹, R², R³, X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 25 mit CDT (1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)) und mindestens einer sekundären Amin-Verbindung der Formel I-2



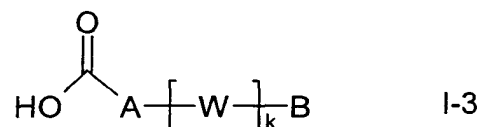
worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzen und die

Gruppe A die sek. Amin-Funktion aufweist,

in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und

5

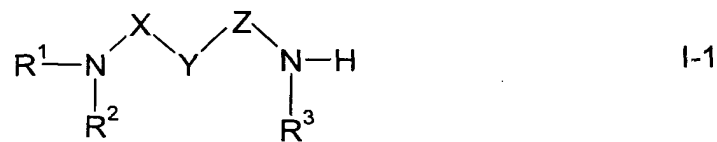
b) für die übrigen Fälle mindestens eine Carbonsäure-Verbindung der Formel I-3



worin A, B, W und k die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

mit TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) und mindestens einer Amin-Verbindung der Formel I-1



worin R¹, R², R³, X, Y und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

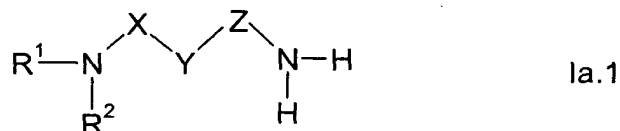
15

in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart mindestens einer Base umgesetzt wird, und im

Fall B eines mit der Gruppe A verbundenen Rests R³:

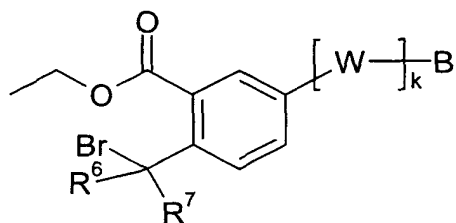
20

a) für den Fall einer die Bedeutung -CR⁶R⁷- (IIIa) aufweisenden Gruppe Q, wobei R⁶ und R⁷ wie zuvor definiert sind, eine Amin-Verbindung der Formel Ia.1



25

in der R¹, R², X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem o-Brommethyl-benzoesäurester-Derivat der Formel Ia.2

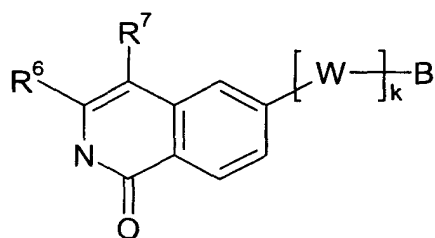


Ia.2

in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird,

5

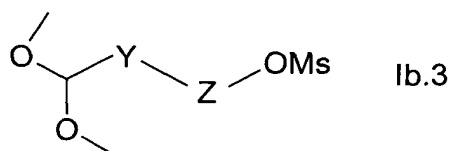
b) für den Fall einer die Bedeutung $-CR^6=CR^7-$ (IIIb) aufweisenden Gruppe Q, worin R^6 und R^7 wie zuvor definiert sind, ein Isochinolinon-Derivat der Formel Ib.2



Ib.2

10

in der R^6 , R^7 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ib.3

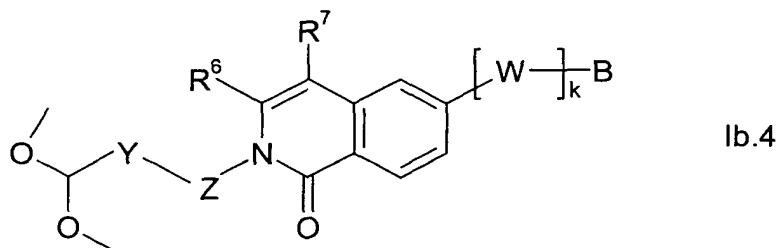


Ib.3

15

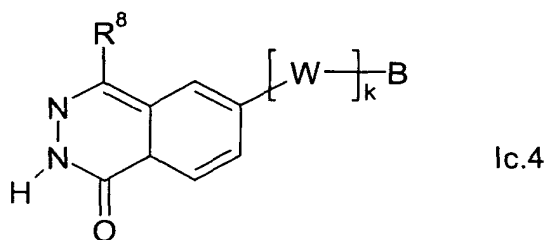
in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4

20

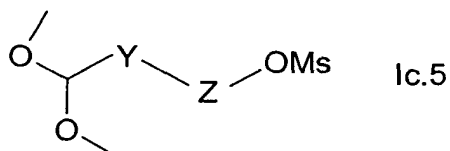


in der R^6 , R^7 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und das Isochinolin-Derivat der Formel Ib.4 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I derivatisiert wird,

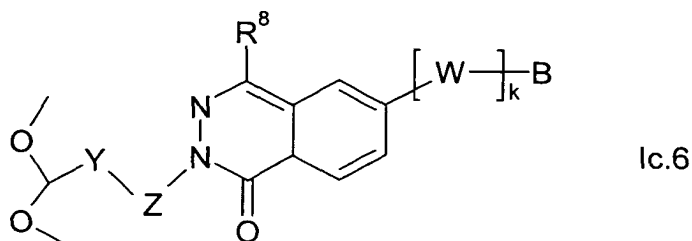
c) für den Fall einer die Bedeutung $-N=CR^8$ - (IIlc) aufweisenden Gruppe Q, in der R^8 wie zuvor definiert ist, ein Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.4



in der R^8 , W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer elektrophilen Verbindung der Formel Ic.5

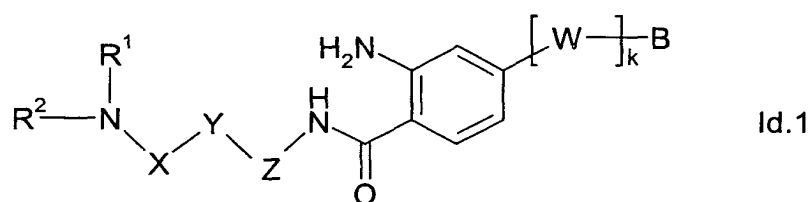


in der Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen und OMs eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Mesylat, bedeutet, zu einem Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6



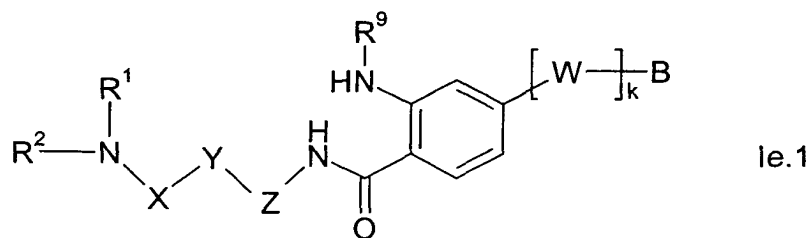
in der R^8 , W, B, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird, und das so erhaltene Phthalazinon-Derivat der Formel Ic.6 weiter nach bekannten Verfahren zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-N=CR^8-$ (IIIc) bedeutet, derivatisiert wird,

d) für den Fall einer die Bedeutung $-N=N-$ (IIId) aufweisenden Gruppe Q ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Id.1



in der R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer geeigneten Nitrit-Verbindung und einer Säure zu der Verbindung der Formel I, in der Q $-N=N-$ bedeutet, umgesetzt wird,

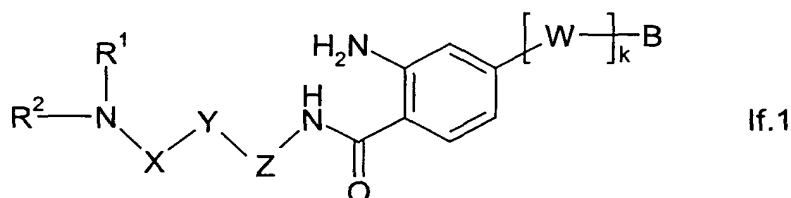
e) für den Fall einer die Bedeutung $-CO-NR^9-$ (IIIe) aufweisenden Gruppe Q, in der R^9 wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel Ie.1



in der R^1 , R^2 , R^9 , W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen

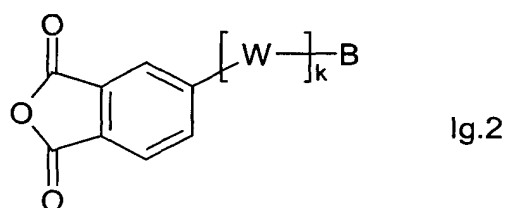
aufweisen, in Gegenwart von CDI (Carbonyldiimidazol) zu der Verbindung der Formel I, in der Q -CO-NR⁹- bedeutet, umgesetzt wird,

f) für den Fall einer die Bedeutung -CR⁸=N- (III f) aufweisenden Gruppe Q, in der R⁸ wie zuvor definiert ist, ein o-Amino-benzamid-Derivat der Formel If.1

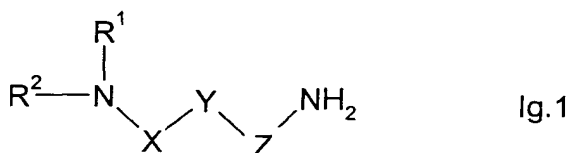


in der R¹, R², W, B, X, Y, Z und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer Carbonsäure R⁸COOH mit der angegebenen Bedeutung für R⁸ und/oder eines entsprechenden aktivierten Carbonsäurederivats zu dem Chinazolinon-Derivat der Formel I, in der Q -CR⁸=N- bedeutet, umgesetzt wird,

g) für den Fall einer die Bedeutung -CO- (III g) aufweisenden Gruppe Q ein Isobenzofurandion-Derivat der Formel Ig.2



in der W, B und k die angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einem Amin der Formel Ig.1



in der R¹, R², X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu der

Verbindung der Formel I, in der Q -CO- bedeutet, umgesetzt wird.

28. Physiologisch verträgliche Salze der Carbonsäureamid-Verbindungen nach
5 einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26.

29. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Carbonsäureamid-Verbindung nach
10 einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder ein Salz gemäß
Anspruch 28 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen
und/oder Verdünnungsmitteln.

30. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder
15 mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 28
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH
verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang
stehen, geeignet ist.

31. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder
20 mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 28
als MCH-Rezeptor Antagonist.

32. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder
25 mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 28
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder
30 Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen,
insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas,
hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem Obesitas, hyperphysealem
Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem Obesitas,
hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas, infantilem Obesitas,

Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.

- 5 33. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 28 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettsakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen,
- 10 Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
- 15 34. Verwendung mindestens einer Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 28 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes,
- 20 diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.
- 25 35. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 29 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Carbonsäureamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 28 in
- 30 einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

36. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Carbonsäureamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 28 ausgewählt ist, sowie

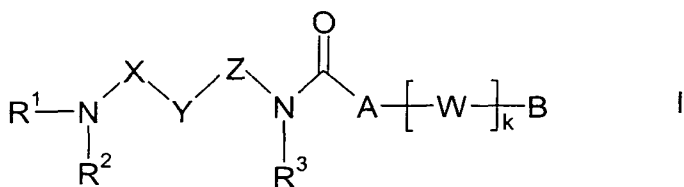
einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäureamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ und k die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der zuvor genannten Carbonsäureamide sowie Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Carbonsäureamid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.